

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Vildagliptin/Metformin (Eucreas[®], Icandra[®], Zomarist[®])

Novartis Pharma GmbH

Modul 3 A

Diabetes mellitus Typ 2

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	2
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	5
Abkürzungsverzeichnis	6
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	8
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	24
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	25
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	32
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	32
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	39
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	50
3.2.4 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	67
3.2.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	68
3.2.6 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	72
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	84
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	84
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	94
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	104
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	115
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	137
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	140
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	148
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	149
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	151
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation.....	151
3.4.2 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	157
3.4.3 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	157
3.4.4 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	164
3.4.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	164
3.4.6 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	165

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Definition der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
Tabelle 3-2: Anwendungshäufigkeiten der oralen Antidiabetika gemäß AVR 2012 (13).....	13
Tabelle 3-3: Diagnosekriterien des Diabetes mellitus.....	34
Tabelle 3-4: Vaskuläre Komplikationen des Diabetes und Auswirkungen auf das Gesundheitswesen	35
Tabelle 3-5: Vildagliptin schließt Lücken in der Therapie des Diabetes mellitus Typ 2	50
Tabelle 3-6: Geschlechtsspezifische Häufigkeitsverteilung (12-Monats- und Lebenszeitprävalenz) des diagnostizierten Diabetes mellitus (Typ 1 und Typ 2) nach Altersgruppen	53
Tabelle 3-7: Anzahl der mit Diabetes mellitus Typ 2 diagnostizierten und therapierten GKV-Versicherten nach Therapieregime (Hochrechnung nach IMS [®] Disease Analyzer).....	56
Tabelle 3-8: Zielpopulation gemäß IMS [®] Disease Analyzer-Auswertung	60
Tabelle 3-9: Schätzung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation unter Berücksichtigung des unerkannten Diabetes mellitus Typ 2	63
Tabelle 3-10: Entwicklung der Prävalenz des Diabetes mellitus in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre	66
Tabelle 3-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	66
Tabelle 3-12: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	67
Tabelle 3-13: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	85
Tabelle 3-14: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	93
Tabelle 3-15: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	95
Tabelle 3-16: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	104
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	116
Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	126
Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)	128
Tabelle 3-20: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	137

Tabelle 3-21 Geschätzter Versorgungsanteil der mit Vildagliptin/Metformin behandelten Patienten im Jahr 2012 unter Berücksichtigung einer Dunkelziffer	143
Tabelle 3-22: Geschätzte Entwicklung der mit Vildagliptin/Metformin behandelten Patienten in den Jahren 2013-2017	144
Tabelle 3-23: Jahrestherapiekosten unter Berücksichtigung der Versorgungsanteile.....	147
Tabelle 3-24: Informationen zum Risk-Management-Plan.....	157

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1 Diabetes-Zusatzkosten nach Leistungsbereichen	38
Abbildung 3-2 Antihyperglykämischen Therapie des Diabetes mellitus Typ 2.	41
Abbildung 3-3 Verteilung der Patienten bei Zweifach-Kombinationstherapie.....	57
Abbildung 3-4 Verteilung der Patienten bei Insulin-Therapie (Mono- und Kombinationstherapien)	59
Abbildung 3-5: Verteilung der Patienten bei Dreifach-Kombinationstherapie.....	60

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACCORD	Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes
ADA	American Diabetes Association
ALT	Alanin-Aminotransferase
AM-RL	Arzneimittel-Richtlinie
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AUC	Area Under the Curve (<i>dt.</i> Fläche unter der Kurve)
AVR	Arzneiverordnungsreport
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CYP	Cytochrom P
DDD	Defined Daily Dose
DDG	Deutsche Diabetes-Gesellschaft
DEGS	Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland
DILI	Arzneimittelinduzierte Leberschädigung
DPP-4	Dipeptidylpeptidase-4
EASD	European Association for the Study of Diabetes
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
EQ-5D	EuroQol-5D
EU	Europäische Union
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEDA	Gesundheit in Deutschland aktuell
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GLP-1	Glucagon-like Peptide-1
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
GT	Glutamyltransferase
HbA1c	Glykohämoglobin
HR	Hazard Ratio

Abkürzung	Bedeutung
ICD-10-GM	International Classification of Diseases 10. Version German Modification
ICT	Intensivierte konventionelle Insulintherapie
IDF	International Diabetes Federation
I.E.	Internationale Einheiten
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IU	International Unit
k.A.	Keine Angaben
KI	Konfidenzintervall
LDL	Low Density Lipoprotein
NPH	Neutrales Protamin Hagedorn
NYHA	New York Heart Association
OAD	Orales Antidiabetikum
OR	Odds Ratio
Pgp	P-glycoprotein
PSUR	Periodic Safety Update Report
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
RKI	Robert-Koch-Institut
RR	Relatives Risiko
SGB	Sozialgesetzbuch
SU	Sulfonylharnstoff
UKPDS	United Kingdom Prospective Diabetes Study
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	World Health Organization

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss auch geeignet sein für Bewertungen von Arzneimitteln auf Veranlassung des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 35a Absatz 6 SGB V, die vor dem 1. Januar 2011 in den Verkehr gebracht worden sind.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Gegenstand des vorliegenden Dossiers ist die Fixkombination aus Vildagliptin und Metformin, im Folgenden als Vildagliptin/Metformin bezeichnet. Zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 sieht der pharmazeutische Unternehmer (pU) in der Zweifach-Kombinationstherapie mit Metformin sowie in den Dreifachkombinationen mit Insulin oder einem Sulfonylharnstoff Sitagliptin mit dem entsprechenden Kombinationspräparat als die zweckmäßige Vergleichstherapie (s. Tabelle 3-1).

Da der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) nicht mit der Ansicht des pU übereinstimmt, folgt der pU der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie hilfsweise, um den formalen Voraussetzungen der frühen Nutzenbewertung gerecht zu werden (s. Tabelle 3-1).

Tabelle 3-1: Definition der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Kurzbezeichnung des Anwendungsgebietes	Durch den G-BA bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie, auf die sich das Dossier hilfsweise bezieht	Zweckmäßige Vergleichstherapie aus Sicht des pU
Zweifach-Kombinationstherapie Vildagliptin/Metformin	Sulfonylharnstoffe ^a + Metformin	Sitagliptin + Metformin
Dreifach-Kombinationstherapie Vildagliptin/Metformin + Insulin	Humaninsulin ^b + Metformin	Sitagliptin + Metformin + Insulin
Dreifach-Kombinationstherapie Vildagliptin/Metformin + Sulfonyl- harnstoffe	Humaninsulin ^b + Metformin	Sitagliptin + Metformin + Sulfonylharnstoffe
<p>a: Als Sulfonylharnstoffe kommen gemäß G-BA Glimepirid und Glibenclamid in Frage. Der pU hat für das vorliegende Dossier Glimepirid gewählt. Sofern kein Vergleich mit Glimepirid möglich war, wurde ein Vergleich mit Glibenclamid geprüft.</p> <p>b: Als Insuline kommen gemäß G-BA nur Humaninsuline einschließlich NPH-Insulin in Frage.</p>		

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an, und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Sofern ein Beratungsprotokoll erstellt wurde, benennen Sie dieses als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ hat am 12.09.2012 stattgefunden (Vorgangsnummer 2012-B-035, 2012-B-036) (1).

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Aus Sicht der Novartis Pharma GmbH ist auf Grund der vom G-BA in der Verfahrensordnung spezifizierten Kriterien (siehe §6 Abs. 3 VerfO) ausschließlich die Therapie mit Sitagliptin in den jeweiligen Kombinationen als zweckmäßige Vergleichstherapie zu betrachten, wie im Folgenden dargestellt wird. Im vorliegenden Dossier bedient sich der pU lediglich hilfsweise der zweckmäßigen Vergleichstherapie wie sie vom G-BA bestimmt wurde.

3.1.2.1 Zweifach-Kombinationstherapie Vildagliptin/Metformin bei Patienten, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen von Metformin unzureichend eingestellt ist oder die bereits mit einer Kombination aus Vildagliptin und Metformin in separaten Tabletten behandelt werden: A1

Aus Sicht der Novartis Pharma GmbH ist auf Grund der vom G-BA in der Verfahrensordnung spezifizierten Kriterien (siehe §6 Abs. 3 VerFO) ausschließlich die Therapie mit Sitagliptin und Metformin (Fixkombination: Janumet[®], Efficib[®], Ristfor[®], Velmetia[®]) als zweckmäßige Vergleichstherapie zu betrachten, wie im Folgenden dargestellt wird:

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben

Das zu bewertende Arzneimittel kommt laut zugelassenem Anwendungsgebiet in diesem Segment der Zweifachtherapie nur in Frage, wenn eine Metformin-Monotherapie mit der maximal verträglichen Dosis zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreicht.

In diesem Anwendungsgebiet nach Versagen der Metformin-Monotherapie sind gemäß Zulassung neben Vildagliptin prinzipiell folgende Wirkstoffe in Kombination mit Metformin zugelassen:

- Sulfonylharnstoffe (Glibenclamid, Glimepirid, Gliclazid, Gliquidon)
- DPP-4-Inhibitoren (Sitagliptin, Saxagliptin, Linagliptin)
- Glinide (Nateglinid, Repaglinid)
- Glitazone (Pioglitazon)
- Alpha-Glucosidase-Hemmer (Acarbose)
- Inkretin-Mimetika (Exenatide, Liraglutid)
- Insulin

Glibenclamid (Euglucon N[®]) und Gliquidon (Glurenorm[®]) listen die Kombinationstherapie mit Metformin als Anwendungsgebiet auf, die zugrundeliegenden Studiendaten sind aber nicht Bestandteil der jeweiligen Fachinformationen (s. Abschnitt 5 „Pharmakologische Eigenschaften“) (2;3). Die zugelassenen Anwendungsgebiete der Fachinformationen von Glimepirid (Amaryl[®]) und Gliclazid (Diamicron[®] UNO 60 mg) erwähnen keine Kombinationstherapie mit Metformin, für Glimepirid werden jedoch Dosierungsempfehlungen für die Kombination in der Fachinformation gegeben (4;5).

Da Metformin (s. Fachinformation Glucophage[®]) selbst bereits bei Nieren- und Leberinsuffizienz kontraindiziert ist, spielt die Betrachtung dieser Patientengruppe bei der Kombinationstherapie im hier diskutierten Anwendungsgebiet keine Rolle (6).

Nichtmedikamentöse Vergleichstherapie

Nichtmedikamentöse Therapiealternativen im relevanten Anwendungsgebiet bestehen nicht.

Patientenrelevanter Nutzen wurde durch den G-BA festgestellt

In einer vom G-BA beauftragten und vom IQWiG durchgeführten Nutzenbewertung zu den Glitazonen respektive den Gliniden wurde der patientenrelevante Nutzen bewertet. Für beide Wirkstoffgruppen wurde weder ein Nutzen noch ein Zusatznutzen festgestellt und beide kommen daher auch nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Frage (7;8). Glitazone wurden in Folge, abgesehen von medizinisch begründeten Ausnahmefällen, von der Verordnung zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen ausgeschlossen (9). Glinide wurden ebenfalls, abgesehen von der Anwendung von Repaglinid bei niereninsuffizienten Patienten (Kreatinin-Clearance < 25 ml/min), soweit keine anderen oralen Antidiabetika in Frage kommen und eine Insulintherapie nicht angezeigt ist, von der Verordnung zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen ausgeschlossen (10).

Zu der Substanzklasse der Gliptine gibt es bislang keine Nutzenbewertung, jedoch liegt ein Therapiehinweis des G-BA vor. In diesem spricht der G-BA davon, dass „die gegenüber Sulfonylharnstoffen geringere Hypoglykämierate bei allerdings insgesamt geringen, statistisch nicht unterschiedlichen Raten für schwere Hypoglykämien [...] bei hypoglykämiegefährdeten Patienten mit niedrigen HbA1c-Zielwerten im Einzelfall relevant sein [kann]“ (11).

Für Sulfonylharnstoffe zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 gab der G-BA am 22.02.2005 den Auftrag zur Nutzenbewertung an das IQWiG. Dieser Auftrag wurde vom G-BA jedoch Ende 2007 mit der Begründung, dass „der Stellenwert der Substanzen und damit auch die Versorgungsrelevanz in den genannten Behandlungsfeldern hinlänglich bekannt“ sei, zurückgenommen. Es erfolgte also keine Nutzenbewertung der Sulfonylharnstoffe (12).

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören

Hinsichtlich der praktischen Anwendung oraler Antidiabetika zeigt sich folgendes Bild:

Tabelle 3-2: Anwendungshäufigkeiten der oralen Antidiabetika gemäß AVR 2012 (13)

Wirkstoffgruppe	DDD in Mio. in 2011	Änderung (%) zum Vorjahr
Metformin ^a	601,0	+3,9
Sulfonylharnstoffe ^b	411,7	-5,0
Glinide ^a	27,9	-16,2
Glitazone ^{a,c}	k.A.	k.A.
Alpha-Glucosidase-Hemmer	8,9	-21,7
DPP-4-Inhibitoren	179,3	+162,7 ^d

a: als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht relevant, s.o.
b: ohne Gliclazid, k.A. im AVR 2012
c: keine Angabe im AVR 2012, nicht zu Lasten der GKV verordnungsfähig
d: errechnet aus DDD in Mio aus AVR 2011 (14) und AVR 2012

Glinide und Glitazone sind, wie oben dargestellt, aufgrund der vorliegenden Nutzenbewertungen ebenfalls nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie geeignet und auch in der täglichen Praxis nicht relevant: Glitazone werden nicht zu Lasten der GKV verordnet, Repaglinid ist zwar eingeschränkt verordnungsfähig, die Anwendungshäufigkeit (dargestellt als DDD in Mio.) aber im Gesamtbild der oralen Antidiabetika vernachlässigbar. Alpha-Glucosidase-Hemmer sind ebenso von untergeordneter Bedeutung und in der Anwendung mit einem Minus von über 20 % bezogen auf die DDD in Mio. (2011 vs. 2010) deutlich rückläufig (siehe Tabelle 3-2).

Insuline sind gemäß Leitlinie der Deutschen Diabetes-Gesellschaft (DDG) erst bei einem HbA1c von mindestens 7,5 % trotz oraler Monotherapie oder 6,5 % trotz oraler Kombinationstherapie, oder wenn gegen orale Therapien Kontraindikationen bestehen, einzusetzen (15). Für mit oraler Monotherapie nicht ausreichend eingestellte Patienten mit einem HbA1c von unter 7,5 % stellen Insuline also gemäß Leitlinie nicht die zweckmäßige Vergleichstherapie dar. Für Patienten mit einem HbA1c von 7,5 % und höher bleibt dem Arzt die potenziellen Risiken der Insulintherapie abzuwägen. Die Vermeidung von Hypoglykämien spielt gemäß Leitlinie eine große Rolle, bei älteren Patienten sind sie strikt zu vermeiden. Das individuelle Therapieziel kann gegebenenfalls auch über einem HbA1c von 6,5 % liegen (15-18). Prinzipiell hat eine Insulintherapie ein hohes Hypoglykämierisiko (19). Unter einer Kombinationsbehandlung mit einem DPP-4-Inhibitor ist das Risiko geringer (20). Eine orale Kombinationstherapie von Metformin mit einem DPP-4-Inhibitor zeigt generell ein sehr niedriges Risiko für Hypoglykämien (21;22).

Neben Metformin sind die am häufigsten angewandten Wirkstoffgruppen die Sulfonylharnstoffe und die DPP-4-Inhibitoren. Zwar werden momentan Sulfonylharnstoffe noch häufiger angewandt, aber ein rückläufiger Einsatz zeichnet sich, vermutlich auch aufgrund des ungünstigen Nebenwirkungsprofils (Hypoglykämierisiko, Gewichtszunahme, kardiovaskuläres Risiko), ab. Die in der Praxis relevanten Sulfonylharnstoffe sind Glimепirid und Glibenclamid. Die DPP-4-Inhibitoren sind eine noch junge Wirkstoffgruppe, deren Praxisrelevanz aber stetig zunimmt. 2011 wurden diese Wirkstoffe mehr als doppelt so häufig angewandt wie noch 2010.

Diese Entwicklung, Rückläufigkeit der praktischen Relevanz der Sulfonylharnstoffe und zunehmende Bedeutung der DPP-4-Inhibitoren, lässt vermuten, dass DPP-4-Inhibitoren zunehmend Sulfonylharnstoffe ablösen werden. Schon jetzt werden nach Versagen einer alleinigen Metformin-Therapie nahezu doppelt so viele Patienten auf DPP-4-Inhibitoren eingestellt (Kombi- oder Monotherapie) wie auf Sulfonylharnstoffe; Umstellungen von DPP-4-Inhibitoren auf Sulfonylharnstoffe sind deutlich seltener (23). Aus aktuellen medizinisch-klinischen Gesichtspunkten fällt die Entscheidung sowohl praktisch als auch klinisch-theoretisch auf DPP-4-Inhibitoren und damit gegen Sulfonylharnstoffe.

In Kurzzeitstudien (in der Regel 3-6 Monate) konnte unter einer Therapie mit Sulfonylharnstoffen eine effektive Blutzuckersenkung belegt werden, wobei übereinstimmend in Langzeitstudien eine Verschlechterung der Stoffwechseleinstellung und damit eine frühere Eskalation zur Insulintherapie unter Sulfonylharnstoffen zu beobachten ist (24-28).

Sulfonylharnstoffe bergen aufgrund ihres Wirkmechanismus ein hohes Hypoglykämie-Risiko – speziell aber nicht ausschließlich bei älteren Patienten (29-31). Hypoglykämien sind gekennzeichnet durch Symptome wie Hunger, Schwäche, Schweißsekretion, Schwindel oder Benommenheit, Verwirrung und Sprachproblemen und können letztlich zu Bewusstseinsverlust, Koma oder gar zum Tod führen (32-34). Hypoglykämien bergen ein erhöhtes Risiko für Demenz (35) und Krampfanfälle (33). Das Körpergewicht steigt trotz reduzierter Nahrungsaufnahme (36). Für den Patienten bedeuten Hypoglykämien außerdem einen Verlust an Lebensqualität (37). So ist die Teilnahme am Straßenverkehr für einen Hypoglykämie-gefährdeten Patienten mit einem erheblichen Risiko behaftet (38). Eine daraus folgende eingeschränkte Mobilität stellt einen einschneidenden Verlust an Lebensqualität dar. Hypoglykämien haben darüber hinaus auch für Arbeitgeber und Patienten ökonomische Konsequenzen (39) bis hin zur Berufs- und Erwerbsunfähigkeit in Berufszweigen wie Feuerwehr, Polizei, Personen- und Güterbeförderung (40). Bei älteren Patienten können Hypoglykämien zum Verlust ihrer Unabhängigkeit führen.

Zwar stellen nur 1,4-3,3 % der Hypoglykämien schwere Fälle dar (definiert durch den Bedarf an Hilfe) (15;32), aber auch die leichteren Fälle führen zu erheblichen Funktionsverlusten und Komplikationen (41). Außerdem verursachen insbesondere schwere Hypoglykämien hohe Kosten für das Gesundheitssystem. In einem Fünftel der Fälle ist eine Hospitalisierung nötig, die Behandlungskosten für eine schwere Hypoglykämie werden im Schnitt mit ungefähr 500 EUR beziffert, steigen bei Notwendigkeit der Hospitalisierung aber auf über 3.000 EUR (42). Nicht zu vernachlässigen ist das Risiko für Spätkomplikationen wie kardiovaskuläre Erkrankungen (im Folgenden dargestellt) und damit einem weiteren Kostenfaktor im Zusammenhang mit Hypoglykämien.

Wie in größeren klinischen Studien zu sehen war, sind Hypoglykämien auch häufig der limitierende Faktor, wenn es um das Erreichen der glykämischen Kontrolle geht (43-45). In Deutschland, Spanien und Großbritannien machen schwere Hypoglykämien beispielsweise den größten Anteil der Kosten für Diabetes aus (42;46;47). Die Praxisleitlinie der DDG zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 formuliert als allgemeines Therapieziel die Vermeidung

von Hypoglykämien (16). Speziell bei älteren Menschen empfiehlt die für diese Patientengruppe ausgerichtete DDG-Leitlinie sogar eine strikte Vermeidung von Hypoglykämien (17).

Durch die glukoseabhängige Insulinsekretion unter der Therapie mit Vildagliptin wie auch den anderen DPP-4-Inhibitoren ist das Hypoglykämierisiko gering. Dies stellt einen entscheidenden Vorteil gegenüber anderen antidiabetischen Therapien (Sulfonylharnstoffe, Insulin) dar (21;48-50). Der Vorteil geringer Hypoglykämieraten besteht auch bei älteren Patienten (50), für die sich somit DPP-4-Inhibitoren aufgrund der Maßgabe der strikten Hypoglykämievermeidung besonders anbieten. Generell zeigt sich auch ein niedriges Hypoglykämierisiko bei klinisch relevanter Wirksamkeit auf die Blutzuckerkontrolle unter der Kombinationstherapie mit Sulfonylharnstoffen und einem DPP-4-Inhibitor (51). In den Empfehlungen der Amerikanischen Endokrinologischen Gesellschaft werden Sulfonylharnstoffe aufgrund des Hypoglykämierisikos, der Gewichtszunahme, und des raschen Versagens der Therapie in der Kombinationstherapie mit Metformin erst nach dem Einsatz von Pioglitazon- oder Inkretin-basierter Therapien empfohlen (52). Auch das neueste gemeinsame Positionspapier der Europäischen (EASD) und Amerikanischen Diabetesgesellschaft (ADA) weist ausdrücklich auf das erhöhte Risiko für Hypoglykämien und die Gewichtszunahme insbesondere bei älteren Diabetikern und Patienten mit kardiovaskulären Vorerkrankungen unter einer Therapie mit Sulfonylharnstoffen hin (53). In der Konsultationsfassung der Nationalen Versorgungsleitlinie „Therapieplanung bei Typ-2 Diabetes“ werden insbesondere die langwirkenden Sulfonylharnstoffe wie Glibenclamid oder Glimepirid mit schweren und rezidivierenden Hypoglykämien in Verbindung gebracht (18).

Die Angaben zur Häufigkeit von Hypoglykämien unter Sulfonylharnstoffen variieren zwischen 1-41 % je nach Substanz, Therapieregime und Studie. Für Glimepirid liegen die Hypoglykämieraten beispielsweise bei 11-13 % (54). Das Risiko, eine Hypoglykämie unter Sulfonylharnstoffen zu entwickeln, war deutlich höher im Vergleich zu einer Therapie mit Metformin (Odds Ratio (OR): 2,79; 95 %-Konfidenzintervall (KI) [2,23; 3,50]) (55). In der Kombination mit anderen oralen Antidiabetika (OADs) kann sich das Hypoglykämie-Risiko durch Sulfonylharnstoffe noch weiter erhöhen (54).

Sulfonylharnstoff-induzierte Hypoglykämien sind mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko assoziiert (56). Schwere Hypoglykämien wurden im „Veterans Affairs Diabetes Trial“ als stärkster Risikofaktor für kardiovaskuläre Todesfälle identifiziert (57). Die ACCORD-Studie wurde aufgrund einer unerwartet hohen Zahl an kardiovaskulären Todesfällen abgebrochen. Viele dieser Ereignisse standen in Verbindung mit einer schweren Hypoglykämie (45). Eine erhöhte kardiovaskuläre Mortalität unter Sulfonylharnstoffen wurde in retrospektiven Datenbankauswertungen und Kohortenstudien bestätigt (58;59). Wie bereits dargestellt, kann nach den derzeit vorliegenden Daten eine Mortalitätszunahme und insbesondere eine Zunahme der kardiovaskulären Mortalität unter Sulfonylharnstoffen und der Kombinationstherapie von Sulfonylharnstoffen mit Metformin nicht ausgeschlossen werden (26;60-71). Auch wenn es Hinweise auf marginale Unterschiede im Risikoprofil zwischen spezifischen Sulfonylharnstoffen gibt, lassen die derzeit vorliegenden Daten auf ein erhöhtes Mortalitätsrisiko der gesamten Substanzklasse schließen (67).

Das ist besonders kritisch zu betrachten, da hypoglykämische Ereignisse möglicherweise mit einer erhöhten kardiovaskulären Mortalität in Verbindung stehen. Einer Auswertung aus dem IMS[®] Disease Analyzer (72-75) zufolge zeigt sich ein Zusammenhang zwischen Hypoglykämien und dem Auftreten von Spätkomplikationen. In dieser Studie wurden Patienten mit mindestens 2-jähriger Therapie unter Sulfonylharnstoffen oder DPP-4-Inhibitoren betrachtet und verglichen. Bewertet wurde die Assoziation zwischen Hypoglykämien und makrovaskulären Komplikationen sowie zwischen Sulfonylharnstoff-/DPP-4-Behandlung und makrovaskulären Komplikationen. Der Bewertungszeitpunkt war jeweils 24 Monate nach Therapiebeginn (siehe auch Modul 4, Abschnitt 4.3.2.3). Makrovaskuläre Komplikationen waren mit einem Risikofaktor von etwa 1,5 signifikant mit Hypoglykämien assoziiert. Das Risiko für einen Schlaganfall oder eine transitorische ischämische Attacke verdoppelte sich signifikant (75). Das Risiko für makrovaskuläre Komplikationen unter Sulfonylharnstoffen war bis zu doppelt so hoch wie unter DPP-4-Inhibitoren. Signifikant mehr DPP-4-Inhibitor-Patienten waren zum Ende dieses Zeitraumes frei von makrovaskulären Komplikationen verglichen mit Sulfonylharnstoff-Patienten. Das gilt bei Betrachtung der Gesamtrate an makrovaskulären Komplikationen ebenso wie bei Betrachtung bestimmter Ereignisse wie periphere arterielle Verschlusskrankheit, koronare Herzkrankheit, Schlaganfall und Herzinsuffizienz (75). Zudem zeigte sich in einer Kohortenstudie an älteren Patienten (n=16.667; Altersdurchschnitt 65 Jahre) mit Diabetes mellitus Typ 2 ein Zusammenhang zwischen schweren Hypoglykämien und dem Risiko an Demenz zu erkranken (35).

Grundsätzlich scheint die Mortalität unter Sulfonylharnstoff-Therapie erhöht zu sein. Die Konsultationsfassung der Nationalen Versorgungsleitlinie nennt Daten, die zeigen, dass eine intensiviertere Therapie mit Sulfonylharnstoffen eine erhöhte Gesamtsterblichkeit gegenüber einer Therapie mit Metformin aufweist. Die Kombination von Metformin mit einem Sulfonylharnstoff führt ebenfalls zu einer erhöhten Mortalität (18). Diese Hinweise auf mögliche Sicherheitsprobleme mit Sulfonylharnstoffen ergeben sich unter anderem aus der UKPD-Studie. Während unter einer Monotherapie mit Metformin eine Reduktion der Gesamt- und kardiovaskulären Mortalität zu beobachten war, zeigte sich unter der Kombinationstherapie mit Sulfonylharnstoffen und Metformin ein signifikanter Anstieg der diabetesassoziierten sowie der Gesamtmortalität (76). Zahlreiche Kohortenstudien liefern ebenfalls Hinweise auf beträchtliche Risiken unter einer Therapie mit Sulfonylharnstoffen (26;60-67). Unklar ist, inwieweit möglicherweise Unterschiede im Mortalitätsrisiko zwischen einzelnen Sulfonylharnstoffen bestehen. Während in einer Untersuchung von Evans et al. keine Unterschiede in der Mortalität zwischen verschiedenen Sulfonylharnstoffen zu beobachten waren (77), zeigte eine Untersuchung von Schramm et al. eine erhöhte Mortalitätsrate unter der Therapie von Glimperid verglichen mit Gliclazid (66). In einer gerade publizierten retrospektiven Analyse klinischer Daten von 23.915 Patienten der Cleveland Klinik wurden die Mortalitätsraten unter einer Therapie mit Glimperid, Glibenclamid und Glipizid mit der von Metformin verglichen (67). Auch in dieser Studie wurden unter einer Monotherapie mit Sulfonylharnstoffen eine erhöhte Mortalitätsrate (Glimperid Hazard Ratio (HR): 1,68; 95 %-KI [1,37; 2,06]; Glibenclamid HR: 1,59; 95 %-KI [1,35; 1,88]; Glipizid HR: 1,64; 95 %-KI [1,39; 1,94]) im Vergleich zu Metformin-therapierten Patienten dargestellt. Auch wenn in der Subgruppe der Patienten mit einem anamnestisch bekannten Myokardinfarkt Glimperid eine etwas geringere Mortalität im

Vergleich zu den anderen Sulfonylharnstoffen aufwies, war doch auch in dieser Hochrisikogruppe die Mortalität aller Sulfonylharnstoffe im Vergleich zu Metformin erhöht.

Derzeit liegen 4 randomisierte klinische Studien mit Sulfonylharnstoffen vor, in denen zumindest innerhalb von Subanalysen sekundärer Sicherheitsendpunkte über kardiovaskuläre Langzeiteffekte berichtet wird. In drei dieser Studien konnte keine erhöhte Mortalität unter einer Therapie mit Sulfonylharnstoffen festgestellt werden (25;28;78). In zwei dieser Studien (25;78) wird jedoch mit Rosiglitazon verglichen, das selber zu einem erhöhten kardiovaskulären Risiko führt (79). Die dritte Studie wurde bei einem kardiovaskulären Hochrisikokollektiv durchgeführt (28). Die vierte Studie vergleicht Glimepirid mit einem DPP-4-Inhibitor über einen Beobachtungszeitraum von 2 Jahren in einem durchschnittlichen Diabetes Typ 2-Kollektiv. In dieser Studie wurde bei vergleichbarer Stoffwechselkontrolle ein um 50 % erhöhtes relatives kardiovaskuläres Risiko in der mit Glimepirid behandelten Gruppe im Vergleich zur mit einem DPP-4-Hemmer behandelten Gruppe beobachtet (71).

Somit deuten die derzeit verfügbaren Daten mehrheitlich auf eine erhöhte kardiovaskuläre und Gesamtmortalität unter allen Sulfonylharnstoffen hin. Das Mortalitätsrisiko, die Gesamtmortalität ebenso wie die kardiovaskuläre und krebsassoziierte Mortalität, ist bei Kombination von Metformin mit Sulfonylharnstoffen sogar noch höher als unter Sulfonylharnstoff-Monotherapie (24;65;76). Sulfonylharnstoffe werden demgemäß auch für die Kombinationstherapie nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie gesehen.

DPP-4-Inhibitoren induzieren keine Hypoglykämien und sind daher klinisch überlegen (21;50). Unter den DPP-4-Inhibitoren stellt Sitagliptin das am häufigsten verordnete Gliptin dar (128,4 Mio DDD in 2011 im Vergleich zu 19,5 Mio DDD bei Saxagliptin (13)) und wird wegen dieser hohen Praxisrelevanz als zweckmäßige Vergleichstherapie gewählt.

Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt

Nach den Bewertungskriterien der Zulassung, Nutzenbewertung und Evidenzlage bleiben nur DPP-4-Inhibitoren als alleinig mögliche zweckmäßige Vergleichstherapie. Die DPP-4-Inhibitoren sind wie oben dargestellt aus wirtschaftlichen Erwägungen alle gleichermaßen als zweckmäßige Vergleichstherapie geeignet. Obwohl bislang 4 Substanzen zugelassen sind, gilt kein Festbetrag für DPP-4-Inhibitoren. Sitagliptin stellt das am häufigsten verordnete Gliptin dar und wird wegen dieser hohen Praxisrelevanz als zweckmäßige Vergleichstherapie gewählt.

Schließlich sind rechtliche Vorgaben zu beachten, die der Wahl der vom G-BA vorgeschlagenen zweckmäßigen Vergleichstherapie entgegenstehen. § 35a Abs. 1 Satz 4 SGB V regelt einen Vorrang der Kostenregulierung über das Festbetragssystem vor einer solchen über Erstattungsbeträge, indem für pharmakologisch-therapeutisch vergleichbare Arzneimittel eine Nutzenbewertung nach Maßgabe derjenigen rechtlichen Regeln durchzuführen ist, die für die Prüfung einer Festbetragseingruppierung nach § 35 Absatz 1b SGB V gelten. Bestätigt wird

dieser Regelungsansatz durch Kap. 5 § 21 Nr. 3 VerfO G-BA, der für den Fall, dass pharmakologisch-therapeutisch vergleichbare Arzneimittel mangels Bestehens einer Festbetragsgruppe nicht in eine solche eingruppiert werden können, einen Prüfauftrag für die Bildung einer solchen Festbetragsgruppe erteilt. Die Vergleichstherapie muss deshalb aus Rechtsgründen so gewählt werden, dass eine potenziell mögliche Festbetragsgruppenbildung der Stufen 2 oder 3 erfolgen kann. Da die DPP-IV-Inhibitoren dem Aufgreifkriterium der pharmakologisch-therapeutischen Vergleichbarkeit entsprechen, weil sie im ATC-Index auf der 4. Ebene einheitlich unter A10BH klassifiziert sind (vgl. Kap. 4 § 19 Abs. 2 VerfO G-BA), ist im Rahmen der Nutzenbewertung Vildagliptin mit Sitagliptin zu vergleichen.

FAZIT: Als zweckmäßige Vergleichstherapie für Vildagliptin/Metformin im Anwendungsgebiet der Zweifachkombination (Eucreas[®], Icandra[®], Zomarist[®]) kommt letztlich nur die Gruppe der DPP-4-Inhibitoren in Frage, wobei Sitagliptin als das am häufigsten verordnete Gliptin zu präferieren ist (Fixkombination: Janumet[®], Efficib[®], Ristfor[®], Velmetia[®]). Sulfonylharnstoffe sind bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz kontraindiziert. Für Sulfonylharnstoffe erfolgte noch keine Nutzenbewertung. Für Gliptine liegt eine Bewertung in Form einer Therapiehinweise vor. Aufgrund dessen und der gegenwärtigen Entwicklung in der täglichen Praxis und der klinischen (Sicherheits-) Datenlage werden Sulfonylharnstoffe als nicht zweckmäßig im Sinne einer Vergleichstherapie erachtet. Alle weiteren Therapieoptionen sind aufgrund negativer Nutzenbewertungen oder geringer Bedeutung in der gängigen Praxis nicht relevant.

Da der G-BA im Beratungsgespräch eine abweichende zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt hat, verwendet der pU im vorliegenden Dossier hilfsweise die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.

3.1.2.2 Dreifachkombination Vildagliptin/Metformin mit Insulin zusätzlich zu Diät und Bewegung, wenn eine stabile Insulindosis und Metformin allein zu keiner adäquaten glykämischen Kontrolle führen: A2

Aus Sicht der Novartis Pharma GmbH ist auf Grund der vom G-BA in der Verfahrensordnung spezifizierten Kriterien (siehe §6 Abs. 3 VerfO) ausschließlich die Therapie mit Sitagliptin und Insulin bzw. Sitagliptin, Metformin (Fixkombination: Janumet[®], Efficib[®], Ristfor[®], Velmetia[®]) und Insulin als zweckmäßige Vergleichstherapie zu betrachten, wie im Folgenden dargestellt wird:

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben

Das zu bewertende Arzneimittel kommt laut zugelassenem Anwendungsgebiet in diesem Segment der Kombination von Vildagliptin/Metformin + Insulin nur in Frage, wenn Diät und

Bewegung und eine stabile Insulindosis und Metformin zu keiner adäquaten glykämischen Kontrolle führen.

In diesem Anwendungsgebiet nach Versagen der Therapie mit Insulin und Metformin sind neben Vildagliptin prinzipiell folgende Wirkstoffe zugelassen:

- DPP-4-Inhibitoren (Sitagliptin, Saxagliptin)
- Glitazone (Pioglitazon)
- Inkretin-Mimetika (Exenatide)

Die Kombination von Insulin und Pioglitazon (Actos®) ist jedoch nur bei Unverträglichkeit bzw. Kontraindikation gegen Metformin angezeigt (80). Wie bereits oben beschrieben (s. Abschnitt 3.1.2.2), wird eine Insulin-Kombinationstherapie für die Sulfonylharnstoffe nicht explizit als Anwendungsgebiet in den entsprechenden Fachinformationen geführt. Die Fachinformation von Glimperid (Amaryl®) verweist zwar grundsätzlich im Abschnitt 4.2 „Dosierung“ auf die Möglichkeit einer Kombinationstherapie mit Insulin (4); im Abschnitt 5 der Fachinformation wird aber ausdrücklich auf die begrenzte Datenlage dieser Kombination hingewiesen. Die Fachinformation von Glibenclamid (Euglucon N®) erwähnt lediglich einen möglichen Therapieversuch mit Insulin (Abschnitt 4.2 „Dosierung“) (2), pharmakologische Daten zu dieser Kombination werden jedoch nicht aufgeführt (s. Fachinformation Abschnitt 5 „Pharmakologische Daten“). Deswegen kommen Sulfonylharnstoffe in diesem Anwendungsgebiet nach Versagen der Therapie mit Insulin nicht in Frage.

Nichtmedikamentöse Vergleichstherapie

Nichtmedikamentöse Therapiealternativen im relevanten Anwendungsgebiet bestehen nicht.

Patientenrelevanter Nutzen wurde durch den G-BA festgestellt

Pioglitazon wurde vom G-BA von der Erstattung ausgeschlossen, somit kommt Pioglitazon nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Frage. Das Inkretin-Mimetikum Exenatide wurde vom IQWiG bewertet, der verfügbare Rapid Report bestätigt den Nutzen bzw. Zusatznutzen bezüglich patientenrelevanter Endpunkte nicht (81).

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören

Die Vermeidung von Hypoglykämien spielt gemäß DDG-Leitlinie eine große Rolle (15). Unabhängig davon ist die Vermeidung von Hypoglykämien auch ein wirtschaftlicher Aspekt, eine schwere Hypoglykämie verursacht dem Gesundheitssystem, wie bereits dargestellt, Kosten von durchschnittlich 500 bis maximal 3.000 EUR (42). Eine Therapie mit Insulin birgt bereits ein hohes Hypoglykämierisiko (19). Dies gilt auch für die Klasse der Sulfonylharnstoffe, wohingegen DPP-4-Inhibitoren ein geringes Hypoglykämierisiko bergen. DPP-4-Inhibitoren

haben sich außerdem in der praktischen Anwendung bewährt, was die zunehmenden Verordnungszahlen belegen (s. Tabelle 3-2) sowie die Zulassung von nunmehr 4 Substanzen in dieser Klasse.

Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt

Da Pioglitazon und Exenatide nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Frage kommen, bleiben als einzige Alternative die DPP-4-Inhibitoren. Diese sind wie oben dargestellt aus wirtschaftlichen Erwägungen alle gleichermaßen als zweckmäßige Vergleichstherapie geeignet. Obwohl bislang 4 Substanzen zugelassen sind, gilt kein Festbetrag für DPP-4-Inhibitoren. Sitagliptin stellt das am häufigsten verordnete Gliptin dar und wird wegen dieser hohen Praxisrelevanz als zweckmäßige Vergleichstherapie gewählt.

Zweckmäßige Vergleichstherapie für eine Kombination aus Vildagliptin, Metformin (als Eucreas[®], Icandra[®], Zomarist[®]) und Insulin, wenn Diät, Bewegung und eine stabile Insulindosis zu keiner adäquaten glykämischen Kontrolle führen, kann daher nur Sitagliptin und Metformin (Fixkombination: Janumet[®], Efficib[®], Ristfor[®], Velmetia[®]) und Insulin sein.

Schließlich sind rechtliche Vorgaben zu beachten, die der Wahl der vom G-BA vorgeschlagenen zweckmäßigen Vergleichstherapie entgegenstehen. § 35a Abs. 1 Satz 4 SGB V regelt einen Vorrang der Kostenregulierung über das Festbetragssystem vor einer solchen über Erstattungsbeträge, indem für pharmakologisch-therapeutisch vergleichbare Arzneimittel eine Nutzenbewertung nach Maßgabe derjenigen rechtlichen Regeln durchzuführen ist, die für die Prüfung einer Festbetragsgruppierung nach § 35 Absatz 1b SGB V gelten. Bestätigt wird dieser Regelungsansatz durch Kap. 5 § 21 Nr. 3 VerfO G-BA, der für den Fall, dass pharmakologisch-therapeutisch vergleichbare Arzneimittel mangels Bestehens einer Festbetragsgruppe nicht in eine solche eingruppiert werden können, einen Prüfauftrag für die Bildung einer solchen Festbetragsgruppe erteilt. Die Vergleichstherapie muss deshalb aus Rechtsgründen so gewählt werden, dass eine potenziell mögliche Festbetragsgruppenbildung der Stufen 2 oder 3 erfolgen kann. Da die DPP-IV-Inhibitoren dem Aufgreifkriterium der pharmakologisch-therapeutischen Vergleichbarkeit entsprechen, weil sie im ATC-Index auf der 4. Ebene einheitlich unter A10BH klassifiziert sind (vgl. Kap. 4 § 19 Abs. 2 VerfO G-BA), ist im Rahmen der Nutzenbewertung Vildagliptin mit Sitagliptin zu vergleichen.

FAZIT: Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Vildagliptin/Metformin in der Dreifach-Kombinationstherapie mit Insulin kann letztlich nur die Gruppe der DPP-4-Inhibitoren, wobei hier Sitagliptin als das am häufigsten verordnete Gliptin zu präferieren ist, in Form der Kombination Sitagliptin/Metformin (als Fixkombination: Janumet[®], Efficib[®], Ristfor[®], Velmetia[®]) mit Insulin sein.

Da der G-BA im Beratungsgespräch eine abweichende zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt hat, verwendet der pU im vorliegenden Dossier hilfsweise die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.

3.1.2.3 Dreifach-Kombinationstherapie Vildagliptin/Metformin mit einem Sulfonylharnstoff zusätzlich zu Diät und Bewegung, bei Patienten, die mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff nicht ausreichend eingestellt werden können: A3

Aus Sicht der Novartis Pharma GmbH ist auf Grund der vom G-BA in der Verfahrensordnung spezifizierten Kriterien (siehe §6 Abs. 3 VerfO) ausschließlich die Therapie mit Sitagliptin, Metformin (Fixkombination: Janumet[®], Efficib[®], Ristfor[®], Velmetia[®]) und einem Sulfonylharnstoff als zweckmäßige Vergleichstherapie zu betrachten, wie im Folgenden dargestellt wird:

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben

Das zu bewertende Arzneimittel kommt laut zugelassenem Anwendungsgebiet in diesem Segment der Dreifachtherapie nur in Frage, wenn Diät und Bewegung plus eine duale Therapie mit einem Sulfonylharnstoff und Metformin zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen.

In diesem Anwendungsgebiet nach Versagen der Zweifach-Kombinationstherapie sind neben Vildagliptin prinzipiell folgende Wirkstoffe zugelassen:

- Dreifachkombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff:
 - Glitazone (Pioglitazon)
 - DPP-4-Inhibitoren (Sitagliptin, Linagliptin)
 - Inkretin-Mimetika (Exenatide, Liraglutid)
- Insulin-Monotherapie
- Kombination mit Insulin (gemäß DDG-Leitlinie nach Versagen der oralen Zweifachkombination):
 - Metformin
 - Sulfonylharnstoffe (Glibenclamid, Glimepirid, Gliclazid, Gliquidon)
 - Glitazone (Pioglitazon)
 - DPP-4-Inhibitoren (Sitagliptin, Saxagliptin)

Nichtmedikamentöse Vergleichstherapie

Nichtmedikamentöse Therapiealternativen im relevanten Anwendungsgebiet bestehen nicht.

Patientenrelevanter Nutzen wurde durch den G-BA festgestellt

Dreifachkombinationen von Metformin und Sulfonylharnstoff mit Pioglitazon oder Inkretin-Mimetika sind aufgrund bestehender Nutzenbewertungen als Vergleichsgruppe zur Nutzenbewertung nicht zweckmäßig, ebenso wenig eine Kombination von Insulin mit Pioglitazon. Pioglitazon wurde darüber hinaus vom G-BA von der Erstattung ausgeschlossen.

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören

Wie bereits oben beschrieben, wird eine Insulin-Kombinationstherapie für die Sulfonylharnstoffe nicht explizit als Anwendungsgebiet in den entsprechenden Fachinformationen geführt. Die Fachinformation von Glimепirid (Amaryl[®]) verweist zwar grundsätzlich im Abschnitt 4.2 „Dosierung“ auf die Möglichkeit einer Kombinationstherapie mit Insulin (4); im Abschnitt 5 der Fachinformation wird aber ausdrücklich auf die begrenzte Datenlage dieser Kombination hingewiesen. Die Fachinformation von Glibenclamid (Euglucon N[®]) erwähnt lediglich einen möglichen Therapieversuch mit Insulin (Abschnitt 4.2 „Dosierung“) (2), pharmakologische Daten zu dieser Kombination werden jedoch nicht aufgeführt (s. Fachinformation Abschnitt 5 „Pharmakologische Daten“). Auf die besondere Hypoglykämiegefahr einer Kombination mit Insulin wird für beide Wirkstoffe explizit hingewiesen (s. Abschnitt 4.5 „Wechselwirkungen“), gleichzeitig wird Patienten mit häufigen Hypoglykämie-Episoden oder verringerter Wahrnehmung von Hypoglykämien empfohlen, das Führen von Kraftfahrzeugen zu überdenken - eine erhebliche Einschränkung der Lebensqualität.

Prinzipiell müssen Patienten, deren Blutzucker nach oraler Zweifachtherapie noch nicht ausreichend gesenkt wurde, individuell nach ärztlichem Ermessen behandelt werden. Die Therapiemöglichkeiten bieten eine weitere Eskalation zu einer Dreifachtherapie, einer Insulin-basierten Monotherapie oder einer Insulin-ergänzten Zweifachtherapie. Der behandelnde Arzt muss also an dieser Stelle eine generelle Entscheidung für oder gegen Insulin treffen. Insbesondere wenn mit anderen allgemeinen und pharmakologischen Maßnahmen keine ausreichende Blutzuckersenkung erreicht werden kann, ist eine Insulintherapie ohne Alternative. Sequenziell steht diese Therapieoption jedoch unstrittig nach dem Einsatz von DPP-4-Inhibitoren. Für einen Vorteil einer frühzeitigen Kombination von Insulin mit Metformin gibt es derzeit keine tragfähige Grundlage. Aufgrund der unterschiedlichen Indikationen zum Einsatz von Insulin bzw. DPP-4-Inhibitoren entsprechend den pathophysiologischen Stadien und dem Verlauf der Erkrankung kann Insulin daher nicht als geeignete Vergleichstherapie zu Vildagliptin herangezogen werden.

Durch den G-BA wird als Grund für die Wahl von Humaninsulin plus Metformin als Vergleichstherapie eine schlechtere Steuerbarkeit einer dreifachen oralen Therapie im Vergleich zu einer Insulintherapie aufgeführt. Hierbei handelt es sich um eine Hypothese, die wissenschaftlich bisher nicht zu belegen ist. Inwieweit unter einer Kombinationstherapie mit Insulin eine bessere Steuerbarkeit als unter einer oralen Dreifachkombination vorliegt, muss hingegen kritisch hinterfragt werden.

Ein abzuwägender Aspekt ist dabei zum Beispiel das Hypoglykämierisiko. Speziell aber nicht ausschließlich bei älteren Patienten spielt die Vermeidung von Hypoglykämien gemäß Leitlinie eine große Rolle (15-17). Unabhängig davon ist die Vermeidung von Hypoglykämien auch ein wirtschaftlicher Aspekt, eine schwere Hypoglykämie verursacht dem Gesundheitssystem, wie bereits dargestellt, Kosten von durchschnittlich 500 bis maximal 3.000 EUR (42). Nicht zu vernachlässigen ist das oben dargestellte Risiko für Spätkomplikationen wie kardiovaskuläre Erkrankungen und damit einem weiteren Kostenfaktor im Zusammenhang mit Hypoglykämien.

Insbesondere das Risiko für die Induktion einer Hypoglykämie und einer Gewichtszunahme dürfte unter einer Therapie mit Humaninsulin bei vergleichbarer HbA1c-Kontrolle gegenüber einer oralen Dreifachkombination ungleich höher einzuschätzen sein. Dies untermauert auch eine Meta-Analyse, in der bei Patienten unter einer Kombinationstherapie mit Insulin eine signifikante Gewichtszunahme sowie eine Verdopplung der Rate an Hypoglykämien im Vergleich zu Dreifach-Kombinationstherapien ohne Insulin dargestellt wurden (82;82). Somit sprechen die derzeit vorliegenden wissenschaftlichen Daten gegen eine bessere Steuerbarkeit unter einer Kombinationstherapie mit Insulin im Vergleich zu einer oralen Dreifach-Kombinationstherapie. Entscheidend dürfte hierbei auch die Wahl der Medikamente in der oralen Kombinationstherapie sein, wobei die Kombination mit einem Sulfonylharnstoff wiederum das Risiko für eine Gewichtszunahme sowie das Auftreten von Hypoglykämien begünstigen dürfte. Auch das neueste gemeinsame Positionspapier der EASD und ADA weist auf die Option einer Dreifach-Kombinationstherapie ohne Insulin für bestimmte Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 hin (53).

In Anbetracht der besonderen Patientenpopulation ist der Therapieentscheidung des behandelnden Arztes an dieser Stelle größte Beachtung zu schenken. Entscheidet sich der Arzt für eine Dreifachtherapie ohne Insulin wie die zur Diskussion stehende Dreifachkombination mit Vildagliptin, obwohl die gängige Leitlinie (15) eine insulinbasierte Therapie bei nur individuell therapierbaren Patienten empfiehlt, ist von einer grundsätzlichen Entscheidung des Arztes gegen Insulin auszugehen. Zweckmäßige Vergleichstherapie kann in diesem Indikationsbereich daher nicht Insulin sein.

Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt

Da weder Insulin noch Pioglitazon noch die Inkretin-Mimetika als zweckmäßige Vergleichstherapie in Frage kommen, bleiben als einzige Alternative die DPP-4-Inhibitoren. Diese sind wie oben dargestellt aus wirtschaftlichen Erwägungen alle gleichermaßen als zweckmäßige Vergleichstherapie geeignet. Obwohl bislang 4 Substanzen zugelassen sind, gilt kein Festbetrag für DPP-4-Inhibitoren. Sitagliptin stellt das am häufigsten verordnete Gliptin dar (s. Abschnitt 3.1.2.1) und wird wegen dieser hohen Praxisrelevanz als zweckmäßige Vergleichstherapie gewählt.

Zweckmäßige Vergleichstherapie für eine Dreifachkombination aus Vildagliptin, Metformin (als Eucreas[®], Icandra[®], Zomarist[®]) und einem Sulfonylharnstoff kann daher nur Sitagliptin,

Metformin (als Fixkombination: Janumet[®], Efficib[®], Ristfor[®], Velmetia[®]) und ein Sulfonylharnstoff sein.

Schließlich sind rechtliche Vorgaben zu beachten, die der Wahl der vom G-BA vorgeschlagenen zweckmäßigen Vergleichstherapie entgegenstehen. § 35a Abs. 1 Satz 4 SGB V regelt einen Vorrang der Kostenregulierung über das Festbetragssystem vor einer solchen über Erstattungsbeträge, indem für pharmakologisch-therapeutisch vergleichbare Arzneimittel eine Nutzenbewertung nach Maßgabe derjenigen rechtlichen Regeln durchzuführen ist, die für die Prüfung einer Festbetragseingruppierung nach § 35 Absatz 1b SGB V gelten. Bestätigt wird dieser Regelungsansatz durch Kap. 5 § 21 Nr. 3 VerFO G-BA, der für den Fall, dass pharmakologisch-therapeutisch vergleichbare Arzneimittel mangels Bestehens einer Festbetragsgruppe nicht in eine solche eingruppiert werden können, einen Prüfauftrag für die Bildung einer solchen Festbetragsgruppe erteilt. Die Vergleichstherapie muss deshalb aus Rechtsgründen so gewählt werden, dass eine potenziell mögliche Festbetragsgruppenbildung der Stufen 2 oder 3 erfolgen kann. Da die DPP-IV-Inhibitoren dem Aufgreifkriterium der pharmakologisch-therapeutischen Vergleichbarkeit entsprechen, weil sie im ATC-Index auf der 4. Ebene einheitlich unter A10BH klassifiziert sind (vgl. Kap. 4 § 19 Abs. 2 VerFO G-BA), ist im Rahmen der Nutzenbewertung Vildagliptin mit Sitagliptin zu vergleichen.

FAZIT: Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Vildagliptin in der Dreifachkombination mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff kann letztlich nur die Gruppe der DPP-4-Inhibitoren, wobei hier Sitagliptin als das am häufigsten verordnete Gliptin zu präferieren ist, in Form der Kombination mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff sein.

Da der G-BA im Beratungsgespräch eine abweichende zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt hat, verwendet der pU im vorliegenden Dossier hilfsweise die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Mögliche Therapieoptionen bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 sowie deren Verordnungshäufigkeit wurden dem Kapitel zu Antidiabetika des aktuellen Arzneiverordnungsreports entnommen (14). Für die genaue Indikation und mögliche Kontraindikationen der Therapieoptionen wurden die jeweiligen Fachinformationen der in Frage kommenden Arzneimittel herangezogen. Weitere Quellen zur Beurteilung der wissenschaftlichen Daten zu den einzelnen Produkten waren aktuelle Leitlinien zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 (Praxisleitlinie, Praxisempfehlungen und evidenzbasierte Leitlinie), die von der Homepage der Deutschen Diabetes-Gesellschaft heruntergeladen wurden, IQWiG-

Nutzenbewertungen zu Antidiabetika, die von der Homepage des Instituts heruntergeladen wurden und Publikationen zu den betrachteten Arzneimitteln, die über eine unsystematische Suche in PubMed identifiziert wurden. Zusätzlich wurden Hinweise des G-BA von dessen Homepage heruntergeladen und Ergebnisse des IMS[®] Disease Analyzer (von Novartis in Auftrag gegeben) herangezogen.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

- (1) Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderungen 2012-B-035, 2012-B-036. 29-10-2012.
- (2) Sanofi Aventis. Fachinformation Euglucon N - Januar 2008. 2008.
- (3) Astellas. Fachinformation Glurenorm. 2008.
- (4) Sanofi Aventis. Fachinformation Amaryl - Juni 2011. 2011.
- (5) Servier Deutschland GmbH. Fachinformation Diamicon UNO. 2008.
- (6) Merck. Fachinformation Glucophage - Oktober 2010. 2010.
- (7) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Abschlussbericht A05-05A. Köln: IQWiG; 2008.
- (8) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Glinide zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Abschlussbericht A05-05C. Köln: IQWiG; 2009.
- (9) Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Arzneimittelrichtlinie Anlage III - Übersicht über Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse in der Arzneimittelversorgung durch die Arzneimittel-Richtlinie und aufgrund anderer Vorschriften (§ 34 Absatz 1 Satz 6 und Absatz 3 SGB V), Hinweise zur wirtschaftlichen Verordnungsweise von nicht verschreibungspflichtigen Arzneimitteln für Kinder bis zum vollendeten 12. Lebensjahr und für Jugendliche mit Entwicklungsstörungen bis zum vollendeten 18. Lebensjahr sowie Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse von sonstigen Produkten. Stand: 2011 Oktober 1; URL: <http://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/anlage/zur-richtlinie/3/#16/> (abgerufen am 19. Jun 2012).
- (10) Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage III - Übersicht der Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse Glinide zur Behandlung des Diabetes

- mellitus Typ 2. Stand: 2010 June 17; URL: http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1142/2010-06-17_AM-RL3_Glinide.pdf (abgerufen am 12. Jul 2012).
- (11) Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in Anlage IV: Therapiehinweis zu Gliptinen bzw. DPP-4 Inhibitoren. Stand: 2010 December 7; URL: <http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1270/2010-12-07-AM-RL4-SN-Gliptine.pdf> (abgerufen am 19. Jun 2012).
 - (12) Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Rücknahme von Aufträgen an das IQWiG: Sulfonylharnstoffe/Biguanide bei Diabetes mellitus Typ 2, Inhalative Kortikosteroide bei Asthma bronchiale/COPD. Stand: 2007 December 20; URL: http://www.g-ba.de/downloads/40-268-497/2007-12-20-AMR-Ruecknahme-IQWiG-Auftraege_TrG.pdf (abgerufen am 19. Jun 2012).
 - (13) Freichel M, Mengel K. Arzneiverordnungsreport 2012 - Antidiabetika. In: Schwabe U, Paffrath D, editors. Berlin Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2012. p. 351-78.
 - (14) Mengel K. Arzneiverordnungsreport 2011 - Antidiabetika. In: Schwabe U, Paffrath D, editors. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2011. p. 351-75.
 - (15) Matthaer S, Bierwirth R, Fritsche A, Gallwitz B, Häring H-U, Joost H-G, et al. Medikamentöse antihyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 - Update der Evidenzbasierten Leitlinie der Deutschen Diabetes-Gesellschaft. Diabetologie 2009;4:32-64.
 - (16) Matthaer S, Bierwirth R, Fritsche A, Gallwitz B, Häring H-U, Joost H-G, et al. Praxisempfehlungen der Deutschen Diabetes-Gesellschaft - Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Diabetologie 2011;6(Supplement 2):S131-S136.
 - (17) Zeyfang A, Bahmann A, Wernecke J. Diabetes mellitus im Alter - DDG Praxisleitlinie. Diabetologie 2010;5(Suppl 2):S166-S171.
 - (18) Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale Versorgungsleitlinie - Therapieplanung bei Typ-2-Diabetes - Langfassung - Konsultationsfassung. Stand: 2012 August 29; URL: http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2_therapieplanung/pdf/nvl-dm-therapie-lang-konsultation.pdf (abgerufen am 19. Nov 2012).
 - (19) Holman RR, Farmer AJ, Davies MJ, Levy JC, Darbyshire JL, Keenan JF, et al. Three-year efficacy of complex insulin regimens in type 2 diabetes. N Engl J Med 2009 Oct 29;361(18):1736-47.
 - (20) Fonseca V, Baron M, Shao Q, Dejager S. Sustained efficacy and reduced hypoglycemia during one year of treatment with vildagliptin added to insulin in patients with type 2 diabetes mellitus. Horm Metab Res 2008 Jun;40(6):427-30.

- (21) Schweizer A, Dejager S, Foley JE, Kothny W. Assessing the general safety and tolerability of vildagliptin: value of pooled analyses from a large safety database versus evaluation of individual studies. *Vasc Health Risk Manag* 2011;7:49-57.
- (22) Ahrén B, Foley JE, Bosi E. Clinical evidence and mechanistic basis for vildagliptin's action when added to metformin. *Diabetes Obes Metab* 2011 Mar;13(3):193-203.
- (23) IMS HEALTH GmbH & Co.OHG. IMS Disease Analyzer - Abfrage Patientflow Met-SU-DPP-4. 2011.
- (24) UKPDS Study Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998 Sep 12;352(9131):837-53.
- (25) Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, Herman WH, Holman RR, Jones NP, et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med* 2006 Dec 7;355(23):2427-43.
- (26) Corrao G, Romio SA, Zambon A, Merlino L, Bosi E, Scavini M. Multiple outcomes associated with the use of metformin and sulphonylureas in type 2 diabetes: a population-based cohort study in Italy. *Eur J Clin Pharmacol* 2011 Mar;67(3):289-99.
- (27) Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, Curtis PS, Gomis R, Hanefeld M, et al. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes (RECORD): a multicentre, randomised, open-label trial. *Lancet* 2009 Jun 20;373(9681):2125-35.
- (28) Mellbin LG, Malmberg K, Norhammar A, Wedel H, Ryden L. The impact of glucose lowering treatment on long-term prognosis in patients with type 2 diabetes and myocardial infarction: a report from the DIGAMI 2 trial. *Eur Heart J* 2008 Jan;29(2):166-76.
- (29) Boucher M, McAuley L, Brown A, Keely E, Skidmore B. Efficacy of rosiglitazone and pioglitazone compared to other anti-diabetic agents: systematic review and budget impact analysis. Ottawa: Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment, 2002 2002.
- (30) Diabetes UK. Diabetes in the UK. A report from Diabetes UK. Stand: 2004;
- (31) International Diabetes Federation. Diabetes Atlas 2007. International Diabetes Federation: 2006.
- (32) Cryer PE, Davis SN, Shamon H. Hypoglycemia in diabetes. *Diabetes Care* 2003 Jun;26(6):1902-12.
- (33) Barnett AH. Avoiding hypoglycaemia while achieving good glycaemic control in type 2 diabetes through optimal use of oral agent therapy. *Curr Med Res Opin* 2010 Jun;26(6):1333-42.

- (34) McCoy RG, Van Houten HK, Ziegenfuss JY, Shah ND, Wermers RA, Smith SA. Increased mortality of patients with diabetes reporting severe hypoglycemia. *Diabetes Care* 2012 Sep;35(9):1897-901.
- (35) Whitmer RA, Karter AJ, Yaffe K, Quesenberry CP, Jr., Selby JV. Hypoglycemic episodes and risk of dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2009 Apr 15;301(15):1565-72.
- (36) Foley JE, Jordan J. Weight neutrality with the DPP-4 inhibitor, vildagliptin: Mechanistic basis and clinical experience. *Vasc Health Risk Manag* 2010;6:541-8.
- (37) McEwan P, Evans M, Kan H, Bergenheim K. Understanding the inter-relationship between improved glycaemic control, hypoglycaemia and weight change within a long-term economic model. *Diabetes Obes Metab* 2010 May;12(5):431-6.
- (38) Songer TJ, Dorsey RR. High risk characteristics for motor vehicle crashes in persons with diabetes by age. *Annu Proc Assoc Adv Automot Med* 2006;50:335-351.:335-51.
- (39) Brod M, Christensen T, Thomsen TL, Bushnell DM. The impact of non-severe hypoglycemic events on work productivity and diabetes management. *Value in Health: The Journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research* 2011;14(5):665-71.
- (40) Doerfler, H., Haslbeck M. Diabetes mellitus. In: Doerfler H, Eisenmenger W, Lippert, H.-D., Wandl U, editors. *Medizinische Gutachten*. Springer; 2008.
- (41) Cox D, Gonder-Frederick L, McCall A, Kovatchev B, Clarke W. The effects of glucose fluctuation on cognitive function and QOL: the functional costs of hypoglycaemia and hyperglycaemia among adults with type 1 or type 2 diabetes. *International Journal of Clinical Practice Supplement* 2002;(129):20-6.
- (42) Hammer M, Lammert M, Mejias SM, Kern W, Frier BM. Costs of managing severe hypoglycaemia in three European countries. *J Med Econ* 2009;12(4):281-90.
- (43) Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ (Clinical Research Ed)* 2000;321(7258):405-12.
- (44) Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *The New England Journal of Medicine* 2008;358(24):2560-72.
- (45) Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff J, Bigger JT, Buse JB, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *The New England Journal of Medicine* 2008;358(24):2545-59.

- (46) Lammert M, Hammer M, Frier BM. Management of severe hypoglycaemia: cultural similarities, differences and resource consumption in three European countries. *Journal of Medical Economics* 2009;12(4):269-80.
- (47) Lundkvist J, Berne C, Bolinder B, Joensson L. The economic and quality of life impact of hypoglycemia. *The European Journal of Health Economics: HEPAC: Health Economics in Prevention and Care* 2005;6(3):197-202.
- (48) Bertoni AG, Hundley WG, Massing MW, Bonds DE, Burke GL, Goff J. Heart failure prevalence, incidence, and mortality in the elderly with diabetes. *Diabetes Care* 2004;27(3):699-703.
- (49) Barsheshet A, Garty M, Grossman E, Sandach A, Lewis BS, Gottlieb S, et al. Admission blood glucose level and mortality among hospitalized nondiabetic patients with heart failure. *Archives of Internal Medicine* 2006;166(15):1613-9.
- (50) Schweizer A, Dejager S, Foley JE, Shao Q, Kothny W. Clinical experience with vildagliptin in the management of type 2 diabetes in a patient population ≥ 75 years: a pooled analysis from a database of clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2011 Jan;13(1):55-64.
- (51) Rosenstock J, Fitchet M. Vildagliptin: clinical trials programme in monotherapy and combination therapy for type 2 diabetes. *Int J Clin Pract Suppl* 2008 Mar;(159):15-23.
- (52) Goldman-Levine JD. Beyond metformin: initiating combination therapy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Pharmacotherapy* 2011 Dec;31(12 Suppl):44S-53S.
- (53) Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 2012 Jun;55(6):1577-96.
- (54) Bolen S, Feldman L, Vassy J, Wilson L, Yeh HC, Marinopoulos S, et al. Systematic review: comparative effectiveness and safety of oral medications for type 2 diabetes mellitus. *Annals of Internal Medicine* 2007;147(6):386-99.
- (55) Bodmer M, Meier C, Krahenbuhl S, Jick SS, Meier CR. Metformin, sulfonylureas, or other antidiabetes drugs and the risk of lactic acidosis or hypoglycemia: a nested case-control analysis. *Diabetes Care* 2008 Nov;31(11):2086-91.
- (56) Del Prato S, Pulizzi N. The place of sulfonylureas in the therapy for type 2 diabetes mellitus. *Metabolism: Clinical and Experimental* 2006;55(5 Suppl 1):S20-S27.
- (57) Abaira C, Duckworth WC, Moritz T. Glycaemic separation and risk factor control in the Veterans Affairs Diabetes Trial: an interim report. *Diabetes, Obesity & Metabolism* 2009;11(2):150-6.
- (58) Bell DS. Do sulfonylurea drugs increase the risk of cardiac events? *CMAJ* 2006 Jan 17;174(2):185-6.

- (59) Simpson SH, Majumdar SR, Tsuyuki RT, Eurich DT, Johnson JA. Dose-response relation between sulfonylurea drugs and mortality in type 2 diabetes mellitus: a population-based cohort study. *CMAJ* 2006 Jan 17;174(2):169-74.
- (60) Jorgensen CH, Gislason GH, Andersson C, Ahlehoff O, Charlot M, Schramm TK, et al. Effects of oral glucose-lowering drugs on long term outcomes in patients with diabetes mellitus following myocardial infarction not treated with emergent percutaneous coronary intervention--a retrospective nationwide cohort study. *Cardiovasc Diabetol* 2010;9:54.
- (61) Andersson C, Olesen JB, Hansen PR, Weeke P, Norgaard ML, Jorgensen CH, et al. Metformin treatment is associated with a low risk of mortality in diabetic patients with heart failure: a retrospective nationwide cohort study. *Diabetologia* 2010 Dec;53(12):2546-53.
- (62) Tzoulaki I, Molokhia M, Curcin V, Little MP, Millett CJ, Ng A, et al. Risk of cardiovascular disease and all cause mortality among patients with type 2 diabetes prescribed oral antidiabetes drugs: retrospective cohort study using UK general practice research database. *BMJ* 2009;339:b4731.
- (63) Azoulay L, Schneider-Lindner V, Dell'aniello S, Schiffrin A, Suissa S. Combination therapy with sulfonylureas and metformin and the prevention of death in type 2 diabetes: a nested case-control study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2010 Apr;19(4):335-42.
- (64) Evans JM, Ogston SA, Emslie-Smith A, Morris AD. Risk of mortality and adverse cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: a comparison of patients treated with sulfonylureas and metformin. *Diabetologia* 2006 May;49(5):930-6.
- (65) Rao AD, Kuhadiya N, Reynolds K, Fonseca VA. Is the combination of sulfonylureas and metformin associated with an increased risk of cardiovascular disease or all-cause mortality?: a meta-analysis of observational studies. *Diabetes Care* 2008 Aug;31(8):1672-8.
- (66) Schramm TK, Gislason GH, Vaag A, Rasmussen JN, Folke F, Hansen ML, et al. Mortality and cardiovascular risk associated with different insulin secretagogues compared with metformin in type 2 diabetes, with or without a previous myocardial infarction: a nationwide study. *Eur Heart J* 2011 Aug;32(15):1900-8.
- (67) Pantalone KM, Kattan MW, Yu C, Wells BJ, Arrigain S, Jain A, et al. Increase in overall mortality risk in patients with type 2 diabetes receiving glipizide, glyburide or glimepiride monotherapy versus metformin: a retrospective analysis. *Diabetes Obes Metab* 2012 Apr 6.
- (68) Bowker SL, Majumdar SR, Veugelers P, Johnson JA. Increased cancer-related mortality for patients with type 2 diabetes who use sulfonylureas or insulin: Response to Farooki and Schneider. *Diabetes Care* 2006 Aug;29(8):1990-1.
- (69) Bowker SL, Yasui Y, Veugelers P, Johnson JA. Glucose-lowering agents and cancer mortality rates in type 2 diabetes: assessing effects of time-varying exposure. *Diabetologia* 2010 Aug;53(8):1631-7.

- (70) Bodmer M, Becker C, Meier C, Jick SS, Meier CR. Use of antidiabetic agents and the risk of pancreatic cancer: a case-control analysis. *Am J Gastroenterol* 2012 Apr;107(4):620-6.
- (71) Gallwitz B, Rosenstock J, Rauch T, Bhattacharya S, Patel S, von EM, et al. 2-year efficacy and safety of linagliptin compared with glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet* 2012 Jun 27.
- (72) Kostev K, Gruenberger J, Bader G, Dworak M, Rathmann W, Giani G. Incidence of hypoglycemia in type 2 diabetes patients treated with DPP-4 inhibitors and sulfonylureas in primary care practices in Germany: a retrospective database analysis. 2012.
- (73) Kostev K, Gruenberger J, Bader G, Dworak M, Rathmann W, Giani G. Persistence of treatment with DPP-4 inhibitors and sulfonylureas in primary care practices in Germany and France: a retrospective database analysis. 2012.
- (74) Kostev K, Gruenberger J, Bader G, Dworak M, Rathmann W, Giani G. Incidence of cardiovascular events in type 2 diabetes patients treated with DPP-4 inhibitors and sulfonylureas in primary care practices in Germany and the UK: a retrospective database analysis. 2012.
- (75) Rathmann W, Kostev K, Gruenberger JM, Dworak M, Bader G, et al. Treatment persistence, hypoglycemia, and clinical outcomes in type 2 diabetes patients with DPP-4 inhibitors and sulfonylureas: A primary care database analysis. *Diabetes Obes Metab* 2012;doi: 10.1111/j.1463-1326.2012.01674.x.
- (76) UKPDS Study Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet* 1998 Sep 12;352(9131):854-65.
- (77) Evans JM, Ogston SA, Reimann F, Gribble FM, Morris AD, Pearson ER. No differences in mortality between users of pancreatic-specific and non-pancreatic-specific sulphonylureas: a cohort analysis. *Diabetes Obes Metab* 2008 Apr;10(4):350-2.
- (78) Gerstein HC, Ratner RE, Cannon CP, Serruys PW, Garcia-Garcia HM, van Es GA, et al. Effect of rosiglitazone on progression of coronary atherosclerosis in patients with type 2 diabetes mellitus and coronary artery disease: the assessment on the prevention of progression by rosiglitazone on atherosclerosis in diabetes patients with cardiovascular history trial. *Circulation* 2010 Mar 16;121(10):1176-87.
- (79) Nissen SE, Wolski K. Effect of Rosiglitazone on the Risk of Myocardial Infarction and Death from Cardiovascular Causes. *N Engl J Med* 2007 Jun 14;356(24):2457-71.
- (80) Takeda. Fachinformation Actos. 2010.
- (81) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Bewertung des therapeutischen Nutzens von Exenatide. Rapid Report A05-23. Köln: IQWiG; 2007.

- (82) Gross JL, Kramer CK, Leitaó CB, Hawkins N, Viana LV, Schaan BD, et al. Effect of antihyperglycemic agents added to metformin and a sulfonylurea on glycemic control and weight gain in type 2 diabetes: a network meta-analysis. *Ann Intern Med* 2011 May 17;154(10):672-9.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung, zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Beschreiben Sie auch Ursachen und den natürlichen Verlauf der Erkrankung. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Im Folgenden wird das Krankheitsbild des Diabetes mellitus Typ 2 anhand übergreifender Aspekte beschrieben. Die Zielpopulation definiert sich ausschließlich über das Therapieversagen oder die Nichtanwendbarkeit bestimmter Wirkstoffe bzw. Therapieoptionen: Für eine Therapie mit Vildagliptin kommen Patienten mit folgender Charakterisierung in Frage

- A1: Patienten, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen von Metformin unzureichend eingestellt ist, oder die bereits mit einer Kombination aus Vildagliptin + Metformin in separaten Tabletten behandelt werden (orale Zweifach-Kombinationstherapie Vildagliptin/Metformin).
- A2: Zusätzlich zu Diät und Bewegung bei Patienten, bei denen eine stabile Insulindosis und Metformin allein zu keiner adäquaten glykämischen Kontrolle führen (Dreifach-Kombinationstherapie mit Vildagliptin/Metformin + Insulin).
- A3: Zusätzlich zu Diät und Bewegung bei Patienten, die mit einer Zweifachtherapie mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff nicht ausreichend eingestellt werden können (orale Dreifach-Kombinationstherapie mit Vildagliptin/Metformin + Sulfonylharnstoffe).

Weitere Details zu den verfügbaren Therapieoptionen und den Therapiezielen sind im Abschnitt 3.2.2 dargestellt.

Die grundlegenden Aspekte zum Krankheitsbild, wie sie in den folgenden Abschnitten dargestellt werden, gelten geschlechtsunspezifisch sowohl für die Gesamtheit der Patienten mit Diabetes

mellitus Typ 2 als auch für die Zielpopulation, für die Fixkombination Vildagliptin/Metformin gemäß Zulassung in Frage kommt.

3.2.1.1 Pathophysiologie

Der Diabetes mellitus ist ein Sammelbegriff für unterschiedliche Störungen des Stoffwechsels, deren Leitbefund die Hyperglykämie ist. Diabetes mellitus wird aufgrund seiner Ursachen in verschiedene Kategorien unterteilt. Hierbei stellt der Diabetes mellitus Typ 2 mit etwa 95 % aller Diabeteserkrankungen die häufigste Form dar. Die Angaben variieren dabei zwischen 90 und 97 % (1;2).

Glukagon und Insulin werden von den α - bzw. β -Zellen der Pankreasinseln gebildet und abgegeben. Insulin senkt den Blutzuckerspiegel zum einen durch Hemmung der Glukoneogenese und Hemmung der Glukose-Freisetzung in und aus der Leber, zum anderen durch Steigerung der Glukoseaufnahme durch Leber und peripheres Gewebe. Glukagon hingegen steigert die Glykogenolyse, also die Bildung von Glukose aus Glykogen in der Leber und die Freisetzung der Glukose. Bei gesunden Menschen besteht ein physiologisches Gleichgewicht in der Sekretion dieser beiden Hormone. So wird nach einer Mahlzeit verstärkt Insulin ausgeschüttet, wohingegen die Glukagonausschüttung reduziert wird. Fällt der Blutzuckerspiegel nach und nach auf das Ausgangsniveau zurück, so bewegen sich auch Insulin- und Glukagonspiegel auf präprandiales Niveau zurück.

Zwei zugrunde liegende metabolische Störungen sind an der Entwicklung des Diabetes mellitus Typ 2 beteiligt:

- Rückgang der Inselzellfunktion im Pankreas (ursächliche Störung)
- Insulinresistenz (führt zur Manifestation der Pankreasfunktionsstörung).

Von der Funktionsstörung sind sowohl die α - als auch die β -Zellen des Pankreas betroffen: α -Zellen hypertrophieren und produzieren erhöhte Mengen an Glukagon. Zudem nimmt die Zahl der β -Zellen und damit die Menge an freigesetztem Insulin ab (3-5). Diese Veränderungen führen fortschreitend zur Hyperglykämie.

Unter der Insulinresistenz versteht man ein vermindertes Ansprechen der Zellen des menschlichen Körpers auf Insulin. Vor allem Muskulatur, Leber und Fettgewebe reagieren weniger empfindlich auf Insulin. Die genauen Mechanismen, die zu einer Insulinresistenz führen, werden derzeit noch intensiv erforscht. Heute geht man davon aus, dass die Kombination aus familiärer Disposition, einem Überangebot an Nahrung und Bewegungsmangel letztendlich eine Verwertungsstörung der Glukose bewirkt, die für die Insulinresistenz charakteristisch ist. Anfänglich sind die β -Zellen des Pankreas noch in der Lage, auf die Insulinresistenz durch vermehrte Bildung von Insulin zu reagieren. Mit der Zeit jedoch versagt die Insulinproduktion, da die Funktion der β -Zellen nachlässt (6).

Eine Zunahme des viszeralen Fettgewebes trägt über eine veränderte Adipokinsekretion und die Freisetzung von Inflammationsmediatoren aus dem viszeralen Fettgewebe maßgeblich zur Progression der Insulinresistenz bei. Solange die β -Zelle den sich hieraus ergebenden steigenden Insulinbedarf decken kann, bleibt der Glukosespiegel davon unbeeinflusst. Davon unabhängig bildet sich bereits in diesem Stadium der Insulinresistenz, unabhängig vom Anstieg der Blutglukosewerte, eine massiv atherogene Konstellation, die auch unter der Bezeichnung eines metabolischen Syndroms charakterisiert wurde. Erst wenn zusätzlich eine Funktionsstörung der β -Zelle hinzutritt, kann der durch die Insulinresistenz erhöhte Insulinbedarf nicht mehr ausreichend gedeckt werden, und es kommt zum Anstieg der Blutglukosewerte und damit zur Manifestation eines Diabetes mellitus Typ 2. Inwieweit eine individuelle Person auf den im Rahmen der Insulinresistenz stetig steigenden Insulinbedarf mit einem β -Zellversagen reagiert, ist nach heutigem Verständnis genetisch determiniert (7;8). Auch unter diesem Aspekt sollte eine Gewichtszunahme des Typ 2 Diabetikers unbedingt vermieden werden.

3.2.1.2 Diagnose

Die Krankheit kann über Jahre hinweg asymptomatisch sein und bleibt daher häufig unerkannt. Die Diagnose des Diabetes mellitus wird anhand einer Messung des Nüchternblutzuckers (Glukosekonzentration im Blut) und durch einen Glukosebelastungstest (oraler Glukosetoleranztest) gestellt. Unabhängig von Alter und Geschlecht wird dabei jemand als zuckerkrank diagnostiziert, wenn an mindestens zwei verschiedenen Tagen erhöhte Blutzuckerwerte gemessen wurden.

Entsprechend der Empfehlung der DDG und in Anlehnung an die Empfehlungen der ADA, der World Health Organization (WHO) und der Internationalen Diabetes Föderation (IDF) und deren Überarbeitung gelten die folgenden Werte (9-11):

Tabelle 3-3: Diagnosekriterien des Diabetes mellitus

	Normal	gestörte Glukosetoleranz	Diabetes
Nüchtern-Wert	< 100 mg/dl (< 5,6 mmol/l)	≥ 100 bis < 126 mg/dl ($\geq 5,6$ bis < 7,0 mmol/l)	≥ 126 mg/dl ($\geq 7,0$ mmol/l)
Nicht-nüchtern Wert	< 140 mg/dl (< 7,8 mmol/l)	≥ 140 bis < 200 mg/dl ($\geq 7,8$ bis < 11,1 mmol/l)	≥ 200 mg/dl ($\geq 11,1$ mmol/l)

Diabetes-Vorstufen: Der normale Nüchtern-Blutzucker beträgt maximal 100 mg/dl. Liegt der Nüchtern-Blutzuckerwert im kapillären Vollblut zwischen 100 und 126 mg/dl, so spricht man von abnormer oder gestörter Nüchternglukose (Impaired Fasting Glucose). Dies kann eine Vorstufe des Diabetes sein. Für den oralen Glukosetoleranztest sollte der 2-Stunden-Wert unter 140 mg/dl liegen. Blutzuckerwerte zwischen 140 und 200 mg/dl bezeichnen Mediziner als

„gestörte Glukosetoleranz“ (Impaired Glucose Tolerance). Auch dies kann eine Vorstufe des Diabetes mellitus sein.

Seit 2010 wird in Deutschland in Anlehnung an die überarbeiteten Empfehlungen der ADA auch die Verwendung des HbA1c-Werts als primäres Diabetes-Diagnostikum herangezogen (12;13).

3.2.1.3 Epidemiologie

3.2.1.3.1 Mortalität

Diabetes mellitus Typ 2 ist eine der Haupttodesursachen weltweit. Die Erkrankung steht z. B. in den USA (14) und Kanada (15) an siebter Stelle der häufigsten Todesursachen (16), in Deutschland ist Diabetes mellitus gegenwärtig in der Liste der häufigsten Todesursachen des Statistischen Bundesamtes auf Rang 14 gelistet (17).

Diabetes kann äußerst negative Auswirkungen auf die Lebenserwartung haben, die sich in Abhängigkeit von Krankheitszustand, Alter, Geschlecht und anderen Faktoren um bis zu 10 Jahre verringern kann (16). Die übermäßige Mortalität von Diabetes-Patienten ist primär mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen assoziiert. 50–80 % der Patienten mit Diabetes sterben an kardiovaskulären Erkrankungen (16;18).

3.2.1.3.2 Morbidität

Der schleichende Krankheitsbeginn führt häufig dazu, dass Diabetes mellitus Typ 2 erst aufgrund auftretender Langzeitkomplikationen diagnostiziert wird. Diabetes mellitus Typ 2 geht mit pathologischen Veränderungen der kleinen und großen Blutgefäße einher, woraus mikro- und makrovaskuläre Komplikationen entstehen. Diese betreffen viele Organe einschließlich der Nieren (diabetische Nephropathie), Augen (diabetische Retinopathie), Nerven (diabetische Neuropathie) sowie Haut, Weichteilgewebe (erhöhter Schweregrad von Infektionen) und Herz (koronare Herzkrankheit) (Tabelle 3-4:). Der Mechanismus, der zu einer Schädigung der Blutgefäße führt, ist nicht eindeutig geklärt. Gefäßschäden sind jedoch eindeutig mit anhaltend hohen Blutzuckerkonzentrationen assoziiert (18).

Tabelle 3-4: Vaskuläre Komplikationen des Diabetes und Auswirkungen auf das Gesundheitswesen¹

Erkrankung	Potenzielle Auswirkungen im Gesundheitssystem
Zerebrovaskuläre Erkrankungen, Erkrankungen der Koronararterien, Hypertonie, periphere Gefäßerkrankungen	Notfall-Krankenhauseinweisung, Arzneimitteltherapie, Hospitalisierung, chirurgische Eingriffe, häusliche Behandlung/Pflege, Produktivitätsverlust, Amputationen, Tod

¹ adaptiert nach (113)

Erkrankung	Potenzielle Auswirkungen im Gesundheitssystem
Retinopathie, Glaukom, Katarakt, Blindheit	Photokoagulationstherapie, soziale Unterstützung, Produktivitätsverlust, Kataraktchirurgie, Arzneimitteltherapie
Niereninsuffizienz, Nierenversagen	Arzneimitteltherapie, Hospitalisierung, Dialyse, Nierentransplantation, Produktivitätsverlust, Tod
Neuropathie, Autonome Neuropathie	Arzneimitteltherapie, Hospitalisierung, chirurgische Eingriffe, Orthopädietechnik, Rehabilitation
Fortgeschrittene Infektionen, Zellulitis, Gangrän, Amputation	Arzneimitteltherapie, Orthopädietechnik, Hospitalisierung, chirurgische Eingriffe, Rehabilitation

Kardiovaskuläre Erkrankung: Das kardiovaskuläre Risiko der Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 ist im Vergleich zu Nicht-Diabetikern etwa um das Zwei- bis Vierfache erhöht (16;19). Kardiovaskuläre Erkrankungen tragen maßgeblich zur Sterblichkeit bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 bei, wobei Todesfälle aufgrund kardiovaskulärer Erkrankungen bei Diabetikern im Vergleich zu Nicht-Diabetikern 2-3 mal häufiger vorkommen.

Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 leiden häufig an Begleiterkrankungen wie Hypertonie, Adipositas und Fettstoffwechselstörungen (11;20-22) und weisen im Vergleich zu Nicht-Diabetikern ein 3 bis 15-fach erhöhtes Risiko für Herzinsuffizienz auf (23), was bei älteren Diabetes-Patienten mit einer erhöhten Mortalität assoziiert ist (24). Außerdem ist ein erhöhter Blutzuckerspiegel bei Patienten mit Herzinsuffizienz mit einer erhöhten 60-Tage-Sterblichkeitsrate assoziiert (25).

Periphere Gefäßerkrankung und Amputationen: Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 leiden häufig an peripheren Gefäßerkrankungen (26). Diese können mit Schmerzen einhergehen, die die Gehfähigkeit einschränken, sie können darüber hinaus auch zu einer mangelnden Durchblutung von Füßen und Unterschenkeln führen, mit den möglichen Folgen eines Gangräs oder der Notwendigkeit einer Amputation von Zehen, Füßen oder Beinen. Die Amputationsraten bei Diabetes-Patienten sind im Vergleich zu denen bei Nicht-Diabetikern deutlich erhöht. Mit über 60.000 Amputationen pro Jahr liegt Deutschland europaweit im oberen Bereich. Ca. 70 % aller Amputationen werden bei Patienten mit Diabetes mellitus durchgeführt (27). Periphere Gefäßerkrankungen aufgrund von Diabetes mellitus können folglich mit hohen Kosten und großen Belastungen für die Patienten verbunden sein.

Diabetische Retinopathie: Die diabetische Retinopathie ist eine mikrovaskuläre Komplikation des Diabetes mellitus Typ 2. Eine Retinopathie kann zur Erblindung führen und gravierende Auswirkungen auf das Leben der Patienten haben. Bei Diagnosestellung des Diabetes besteht bei bis zu einem Drittel der Patienten bereits eine Retinopathie (28). Nach einer Diabetesdauer von 5

Jahren kann bei ca. 30-50 % der Patienten, nach 15 bis 20 Jahren bei bis zu 80 % der Patienten eine Retinopathie nachgewiesen werden. Bei ca. 30 % der Patienten entwickelt sich eine proliferative diabetische Retinopathie. In Deutschland erblinden pro Jahr ca. 1.700 Patienten mit Diabetes (28).

Diabetische Nephropathie: Die diabetische Nephropathie ist assoziiert mit Schäden an den kleinsten Blutgefäßen der Niere und betrifft etwa 20-40 % der Diabetes-Patienten, das Risiko ist dabei für Typ 1 und Typ 2 gleich (29-31). Die diabetische Nephropathie ist in Deutschland eine der Hauptursachen für eine terminale Niereninsuffizienz (32).

Diabetische Neuropathie: Von einer diabetischen Neuropathie sind zwischen 13 % und 46 % der Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 betroffen (33). Es gibt zwei Formen der Neuropathie: die sensomotorische diabetische Polyneuropathie, die schwere Schmerzen oder Sensibilitätsverlust (v.a. in den Füßen) verursachen kann, und die autonome diabetische Neuropathie, die zu erektiler Dysfunktion und Veränderungen der gastrointestinalen Peristaltik führen kann. Neuropathien der Füße in Kombination mit peripherer Gefäßerkrankung können Verletzungen an Beinen und Füßen zur Folge haben, die nicht adäquat abheilen und zu Ulzeration und Gangrän führen. Daher wird für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 ein initiales Screening auf diabetische Neuropathie bei Diagnosestellung und im Anschluss eine jährliche Überprüfung empfohlen (33;34).

3.2.1.3.3 Lebensqualität

Typ-2-Diabetiker haben eine geringere Lebensqualität im Vergleich zur gesunden Bevölkerung und fühlen sich sehr häufig in ihrem täglichen Leben und in ihrem sozialen Umfeld erheblich beeinträchtigt. Der EuroQol-5D (EQ-5D), ein Standardinstrument zur Bestimmung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, weist bei Diabetikern im Mittel einen Wert von 0,76 auf. Ein Wert von 1 bedeutet keine Einschränkung der Lebensqualität (35). Auch in einer weiteren Studie lagen die Diabetes mellitus Typ 2-Patienten mit einer Differenz von rund 0,1 bis 0,15 je nach Altersgruppe signifikant unter den EQ-5D-Werten der Allgemeinbevölkerung (36). Im SF-36, einem weiteren Standard zur Bestimmung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, zeigten Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 signifikante Defizite (-12 bzw. -8 Punkte) bei der allgemeinen Gesundheit und der Erfüllung ihrer Rolle aufgrund körperlicher Einschränkungen (37). Darüber hinaus leiden doppelt bis dreimal so viele Diabetes-Patienten im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung unter extremen Einschränkungen bei gewohnten Aktivitäten und an extremen Schmerzen (36). Krankheits-Komplikationen erhöhen zudem deutlich den negativen Einfluss von Diabetes auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität (35;36). Der EQ-5D fällt beispielsweise signifikant niedriger aus, wenn mikro- oder makrovaskulären Komplikationen vorhanden sind (0,59 mit mikro- und makrovaskulären Komplikationen vs. 0,76 ohne mikro- oder makrovaskulären Komplikationen (35).

Auch das Körpergewicht hat einen deutlichen Einfluss auf die Lebensqualität von Diabetikern. Diese leiden häufig ganz erheblich unter einer Gewichtszunahme, die im Verlauf einer Diabetes-Behandlung nicht selten ist. Da die Gewichtszunahme eine bekannte Nebenwirkung einer Insulintherapie und der meisten OADs ist, sollte dies bei der Wahl des Medikamentes

insbesondere bei adipösen Patienten berücksichtigt werden. Demgegenüber wirken sich Fitness und eine Gewichtsabnahme während der Therapie bei übergewichtigen Diabetes-Patienten signifikant ($p < 0,001$) positiv auf deren Lebensqualität aus (38).

3.2.1.4 Ökonomische Belastung

Als eine chronische Erkrankung mit hoher Komplikationsrate ist Diabetes mit enormen Kosten für das Gesundheitswesen verbunden. Dem Gesundheitssystem entstehen für einen Diabetiker Kosten in nahezu doppelter Höhe verglichen mit einem Nicht-Diabetiker (39). Die direkten Kosten durch Krankenversorgung und Pflege beliefen sich im Jahr 2009 auf 5.958 EUR für einen Diabetiker. Durch Behandlung des Diabetes, Folgeerkrankungen und Komorbiditäten entstanden gegenüber einem Nicht-Diabetiker Zusatzkosten in Höhe von 2.608 EUR pro Kopf (40). Diese Zusatzkosten teilen sich wie folgt auf:

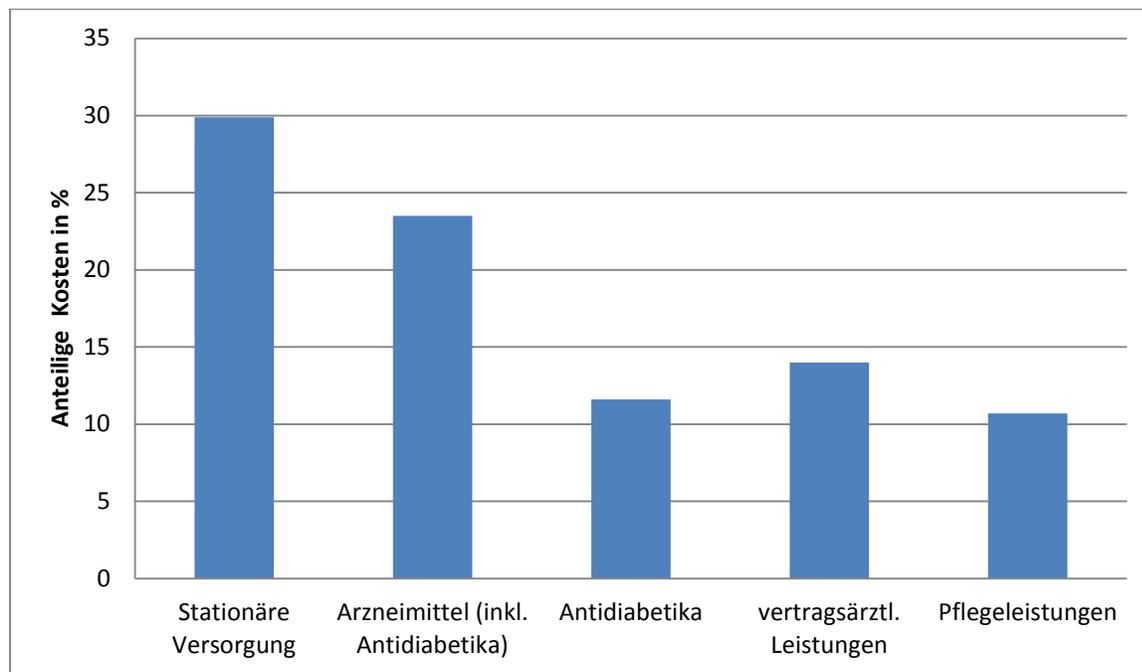


Abbildung 3-1 Diabetes-Zusatzkosten nach Leistungsbereichen

Die Behandlung von Nebenwirkungen der pharmakologischen Diabetestherapie (z. B. Hypoglykämie, Ödeme, dekompensierte Herzinsuffizienz, Laktatazidose) kann zusätzliche Kosten für Arztbesuche, Medikamente, Aufsuchen der Notfallambulanz, diagnostische Untersuchungen und Hospitalisierungen verursachen. Die Prävention therapieassoziiierter Komplikationen unter Einsatz von Medikamenten wie DPP-4-Inhibitoren zur Vermeidung von Nebenwirkungen bietet an dieser Stelle somit Einsparpotential für das Gesundheitswesen (siehe auch Abschnitt 3.2.2.3 zu Hypoglykämien). Ein gesundheitsökonomisches Modell des pU zeigt, dass die Zweifach-Kombinationstherapie Metformin + Vildagliptin eine wirtschaftliche Therapieoption zur Behandlung von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 darstellt (41).

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

3.2.2.1 Therapieziele

Die Ziele bei der Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 sind (42):

- Erhalt bzw. Wiederherstellung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität
- Symptombefreiheit
- Vermeidung von Akutkomplikationen (Hypoklykämien, Infektionen, Koma, u.a.)
- Vermeidung von Folgekrankheiten
- Risikofaktor-Intervention

Der HbA1c-Wert gilt heute als Standardmarker zur Verlaufskontrolle der Therapie des Diabetes mellitus Typ 2. Er reflektiert die mittleren Plasmaglukosespiegel der vorangegangenen 8 bis 12 Wochen und dient bereits seit drei Jahrzehnten als Qualitätskontrolle der Blutzuckereinstellung in der Diabetestherapie. Die Kontrolle des HbA1c ist von zentraler Bedeutung für die klinischen Ziele, da niedrigere HbA1c-Werte eine gute Blutzuckereinstellung belegen, die nachweislich das Risiko für mikrovaskuläre Komplikationen bei Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 reduziert (43).

Der günstige Effekt einer optimierten antihyperglykämischen Therapie auf die Reduktion mikrovaskulärer Komplikationen konnte u. a. in der UKPDS (relative Risikoreduktion ~40 %) (44) gezeigt werden. Eine Meta-Analyse zum Effekt einer antihyperglykämischen Therapie auf makrovaskuläre Ereignisse bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 zeigt eine relative Risikoreduktion um 19 % (45). Die DDG empfiehlt in ihren aktuell gültigen evidenzbasierten Leitlinien einen HbA1c-Zielbereich von < 6,5 % (46;47). Der internationale Konsens sieht allerdings einen Zielwert von < 7,0 % vor (34). Dieser höhere Zielwert findet seine Begründung in den Daten der ADVANCE-Studie sowie der ACCORD-Studie, die zeigen, dass sich eine intensivierte Senkung des HbA1c möglicherweise nachteilig auf das kardiovaskuläre Risiko auswirkt, zumindest aber keinen zusätzlichen Nutzen mit sich bringt, wenn dies therapiebedingt mit einer Gewichtszunahme und einem erhöhten Risiko für Hypoglykämien verbunden ist (34).

Der Zielbereich für den HbA1c-Wert wird jedoch in Abhängigkeit von dem jeweiligen pathophysiologischen Stadium der Erkrankung (z. B. Morbiditäten) individuell angepasst. Bei älteren Diabetikern richtet sich der angestrebte HbA1c-Wert unter anderem nach Wohlbefinden, Alter und der Lebenserwartung aufgrund von z.B. Komorbiditäten. Individuell können die Zielwerte auch höher liegen (34;48;49). Die DDG-Leitlinie schränkt die Empfehlung des HbA1c-

Zielwertes von 6,5 % insofern ein, dass dieser nur angestrebt werden soll, wenn die Therapie nicht mit einer wesentlichen Gewichtszunahme einhergeht und Hypoglykämien (insbesondere schwere) weitestgehend vermieden werden. Generell sollen wenig untersuchte Mehrfachkombinationen von oralen Antidiabetika (d. h. in der Regel Dreifachkombinationen) und insbesondere die Beibehaltung solcher Mehrfachkombinationen bei zusätzlicher Gabe von Insulin vermieden werden (46).

3.2.2.2 Behandlungsoptionen

Diabetes mellitus Typ 2 wird entsprechend der aktuellen Leitlinie der DDG in mehreren Stufen behandelt (s. Abbildung 3-2) (46). Das typische Vorgehen beginnt mit Änderungen der Lebensführung (Schulung, Ernährungstherapie, Bewegungstherapie, Diät).

Für eine medikamentöse Therapie im weiteren Verlauf stehen generell zwei Gruppen von Substanzen zur Verfügung: Substanzklassen, die die Insulinsekretion nicht beeinflussen und Substanzklassen, die die Insulinsekretion steigern. Zur ersten Klasse gehören Metformin, Glitazone und Alpha-Glucosidase-Hemmer. Zur zweiten Klasse gehören Sulfonylharnstoffe, die DPP-4-Inhibitoren wie Vildagliptin und die Inkretin-Mimetika.

Mittlerweile wird auch zusammen mit der nicht pharmakologischen Therapie der zeitnahe Einsatz von Metformin empfohlen (34). Liegen Kontraindikationen oder Unverträglichkeiten vor, kommen nach 3-6 Monaten die weiteren OADs zum Einsatz, die für eine Monotherapie zugelassen sind.

Wird das Therapieziel nach weiteren 3-6 Monaten nicht erreicht, soll bei einem HbA1c-Wert $\geq 6,5\%$ und $< 7,5\%$ eine Kombinationstherapie mit einem zweiten OAD begonnen werden. Die detaillierten nationalen wie internationalen Behandlungsleitlinien spiegeln den großen Bedarf für Kombinationstherapien mit unterschiedlichen Wirkmechanismen wider. In den aktuellen DDG-Leitlinien wird hierbei die frühzeitige Kombination von zwei OADs empfohlen. Die Auswahl der Kombinationspartner muss vom Arzt individuell entsprechend der aktuellen Stoffwechselsituation des Patienten unter Berücksichtigung der Vor- und Nachteile sowie der Nebenwirkungen und Kontraindikationen der Substanzen getroffen werden. In der Regel wird eine Kombination aus OADs mit unterschiedlichen Wirkmechanismen empfohlen, um die bestmögliche Blutzuckersenkung zu erzielen (Beschreibung der Wirkmechanismen siehe Modul 2, Abschnitt 2.1.2).

Die exogene Insulintherapie stellt eine zusätzliche Behandlungsoption dar, die in erster Linie für Patienten vorgesehen ist, die weder mit einer oralen Monotherapie, noch mit einer oralen Kombinationsbehandlung auf einen HbA1c-Wert unter 6,5 % einzustellen sind (46). Insulin wird außerdem für Schwangere und Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz eingesetzt.

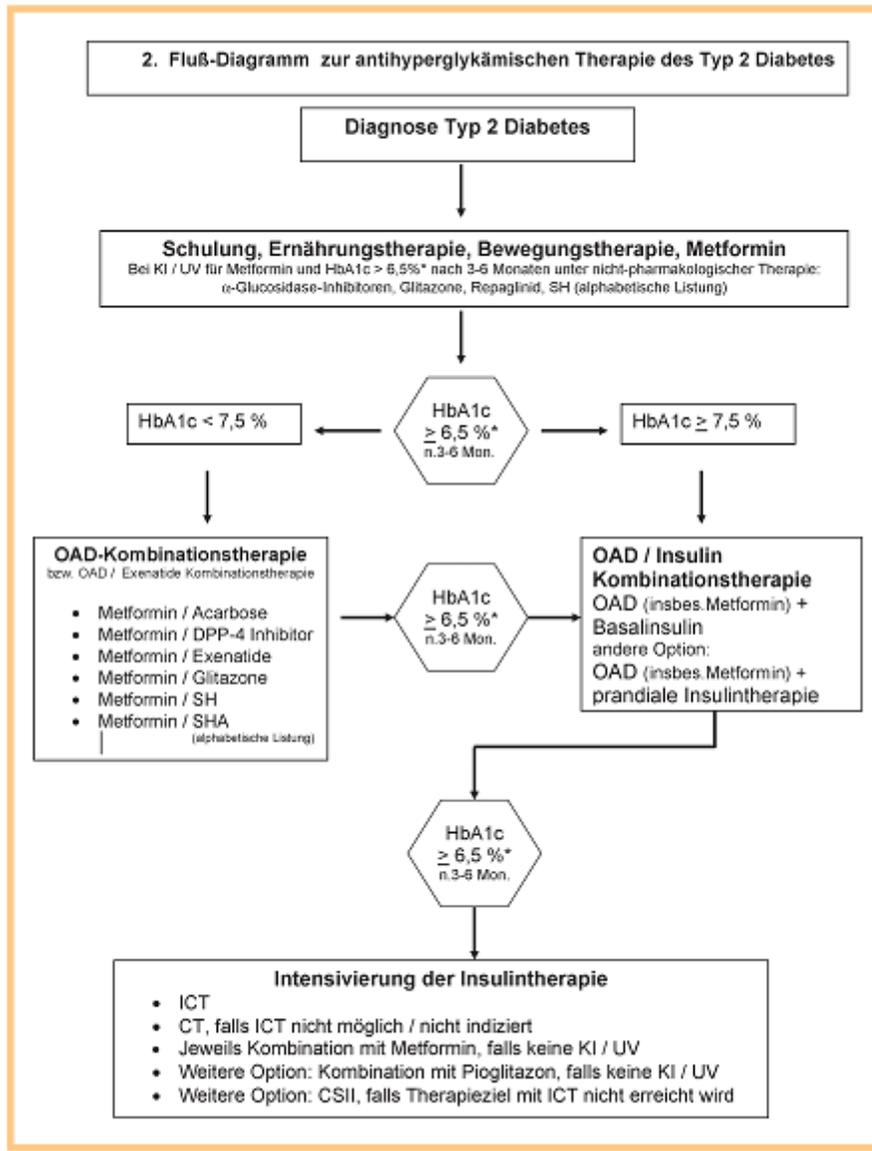


Abbildung 3-2 Antihyperglykämischen Therapie des Diabetes mellitus Typ 2.

(Abbildung aus: Matthaei S et al. Medikamentöse antihyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ 2: Update der Evidenzbasierten Leitlinie des Deutschen Diabetes-Gesellschaft. Diabetologie 2009;4:32-64 (46). Nachdruck mit freundlicher Genehmigung des Georg Thieme Verlags.) KI: Kontraindikation, UV: Unverträglichkeit, SH: Sulfonylharnstoff, SHA: Sulfonylharnstoffanalog, CT: konventionelle Insulintherapie, ICT: Intensivierte konventionelle Insulintherapie, CSII: Kontinuierliche subkutane Insulininfusion

3.2.2.3 Therapeutischer Bedarf

Nach wie vor besteht therapeutischer Bedarf bei Typ-2-Diabetikern. Die Limitationen der oralen Antidiabetika und die Anforderungen an eine optimale Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 sind im Folgenden zusammenfassend dargestellt. Dabei wird erörtert, inwieweit Vildagliptin die Anforderungen besser erfüllt als andere am Markt verfügbare Therapeutika.

3.2.2.3.1 Verbesserung der Inselzellfunktion

Die mit der Diabeteserkrankung einhergehende progrediente Verschlechterung der Inselzellfunktion stellt den entscheidenden Faktor in der Progression dieser Erkrankung dar (50;51). Zum aktuellen Zeitpunkt besteht in der Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 ein erheblicher Bedarf an ursachenbezogenen Behandlungsstrategien, die darauf abzielen, die Inselzellfunktion zu verbessern. Dies ist notwendig, um den fortschreitenden Verlust der β -Zellen und die daraus resultierende Verschlechterung der Insulinsekretion und des Blutzuckers zu verlangsamen bzw. aufzuhalten und deren Folgekomplikationen zu vermeiden. Die nachlassende β -Zellfunktion ist mit einem erhöhten Risiko für Sterblichkeit und kardiovaskuläre Erkrankungen assoziiert (52). Vildagliptin zeigt im Vergleich zu anderen Therapeutika wie Sulfonylharnstoffen einen günstigeren Einfluss auf die β -Zellfunktion und -masse (s. auch Modul 2, Abschnitt 2.1.2).

3.2.2.3.2 Effektive und stabile Blutzuckerkontrolle

Trotz zunehmender Kenntnisse über die Notwendigkeit einer effektiven und über die Zeit stabilen Blutzuckerkontrolle werden bei nur 30-40 % der Diabetes-Patienten die HbA1c-Zielwerte erreicht (53-57). Die Relevanz der normnahen Blutzuckereinstellung ist nicht unumstritten (58). Der Zielbereich für den HbA1c-Wert wird wie oben beschrieben laut aktueller Leitlinien patientenindividuell angepasst (34;48;49). Die DDG-Leitlinie schränkt die Empfehlung des HbA1c-Zielwertes von 6,5 % insofern ein, dass dieser nur angestrebt werden soll, wenn die Therapie nicht mit einer wesentlichen Gewichtszunahme einhergeht und Hypoglykämien (insbesondere schwere) weitestgehend sowie wenig untersuchte Mehrfachkombinationen und insbesondere Mehrfachkombinationen bei zusätzlicher Gabe von Insulin generell vermieden werden (46).

Auch wenn Patienten die angestrebten Blutzucker-Zielwerte mit Hilfe konventioneller OADs erreichen, kommt es im Laufe der Therapie zu einem allmählichen Wiederanstieg des Blutzuckers (59;60). Hierbei zögern viele Ärzte häufig eine Medikamentenumstellung oder Kombination hinaus, um Risiken von Komplikationen wie Hypoglykämien zu vermeiden (59).

Die Kombination mit Metformin war der Monotherapie mit Metformin signifikant überlegen. Der HbA1c-Spiegel wurde in der Kombinationstherapie mit 2x 50 mg Vildagliptin um 0,9 % und in der Kombinationstherapie mit 1x 50 mg Vildagliptin um 0,5 % gesenkt, während er in der Placebogruppe (d. h. Metformin-Monotherapie) um 0,2 % anstieg ($p < 0,001$). Der HbA1c-Zielwert von $< 7,0$ % wurde nach 24 Wochen häufiger von Patienten unter Kombinationstherapie im Vergleich zu Patienten unter Metformin alleine erreicht: Je nach Ausgangswert betrug die Responderrate unter Kombinationstherapie mit 2x 50 mg Vildagliptin zwischen 16,3 – 54,4 % und mit 1x 50 mg Vildagliptin zwischen 7,5 – 50,0 %, während die Responderraten unter Metformin Monotherapie zwischen 2,1 – 14 % lagen (Patienten mit niedrigerem Ausgangswert [$\leq 7,9$ %] erreichten den Zielwert häufiger als Patienten mit höherem Ausgangswert [$> 8,5$ %]). Die Rate an Hypoglykämien war niedrig, nur je eine milde Hypoglykämie trat pro Gruppe auf. Die Gesamtinzidenz an unerwünschten Ereignissen war vergleichbar, gastrointestinale Ereignisse waren in der Kombination mit Vildagliptin seltener (61). Auch bei älteren Patienten war die Kombination aus Metformin und Vildagliptin wirksam und signifikant stärker blutzuckersenkend

als eine Metformin-Monotherapie und dabei gut verträglich (62). Es traten bei diesen Patienten keine Hypoglykämien auf.

Eine Studie zur Kombination von Vildagliptin mit Insulin (mit oder ohne Metformin) konnte eine signifikant überlegene Reduktion des HbA1c-Wertes bestätigen. Die Differenz betrug -0,72 % ($p < 0,001$). Das Hypoglykämierisiko war dabei nicht erhöht und die Kombination war sicher und wurde gut vertragen (siehe Modul 4, Abschnitt 4.3.2.1).

In der Dreifachkombination wird Vildagliptin ebenfalls 2x 50 mg täglich angewendet. Der HbA1c-Wert konnte unter Dreifachkombination mit Metformin und Glimepirid signifikant stärker gesenkt werden als unter der Zweifachkombination aus Metformin mit Glimepirid (-1,01% vs. -0,25 %; $p < 0,001$). Es konnte kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Hypoglykämieraten festgestellt werden. Die Gesamtinzidenz an unerwünschten Ereignissen war ähnlich (siehe Modul 4, Abschnitt 4.3.2.1).

3.2.2.3.3 Sicherheit und Verträglichkeit

Medikamente zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 werden oft nicht gut vertragen. Die häufigsten Nebenwirkungen sind gastrointestinale Unverträglichkeit, Hypoglykämien und Gewichtszunahme. Da Vildagliptin kein Substrat für das Enzym Cytochrom P (CYP) 450 ist und CYP-450-Enzyme weder hemmt noch induziert, ist eine Interaktion mit gleichzeitig eingenommenen Arzneimitteln, die über dieses System verstoffwechselt werden, es hemmen oder induzieren, nicht wahrscheinlich (63;64). Da Diabetes-Patienten oftmals ältere und multimorbide Patienten sind, die häufig mehrere Arzneimittel einnehmen müssen, stellt dies einen erheblichen Vorteil z. B. gegenüber Glimepirid dar, das über das Cytochromsystem verstoffwechselt wird und für das zahlreiche potenzielle Interaktionen in der Fachinformation beschrieben sind (65).

Gastrointestinale Nebenwirkungen: 10-30 % der Diabetes-Patienten, die mit Metformin behandelt werden, leiden an gastrointestinalen Beschwerden, wie Übelkeit, Erbrechen oder Verdauungsstörungen (99). 5 % dieser Patienten brechen die Therapie aufgrund dieser Beschwerden ab (66).

Gewichtszunahme: Eine Verbesserung der Blutzuckerkontrolle geht oft mit einer Gewichtszunahme einher (67;68). Gewichtszunahme ist eine häufige Nebenwirkung bei vielen antidiabetischen Wirkstoffklassen, einschließlich Sulfonylharnstoffe und Insulin. Eine Meta-Analyse zur Gewichtsveränderung unter Sulfonylharnstoffen im Vergleich zu Metformin fiel deutlich zu Ungunsten der Sulfonylharnstoffe aus. Bei einer Studiendauer von mindestens 24 Wochen lag der Unterschied zwischen Metformin und Sulfonylharnstoffen signifikant bei rund 4 kg (69). Dabei lag die Gewichtszunahme unter einem Sulfonylharnstoff bei bis zu 3 kg in weniger als einem Jahr (70-72). Für die zumeist ohnehin schon übergewichtigen Typ-2-Diabetiker erhöht sich hierdurch das Risiko für Komplikationen (z. B. Herzerkrankungen) und deren Lebensqualität und allgemeines Wohlbefinden kann durch eine zusätzliche Gewichtserhöhung erheblich eingeschränkt werden (73). Die DDG-Leitlinie empfiehlt generell eine Vermeidung einer ausgeprägten Gewichtszunahme (46). Vildagliptin ist, wie auch andere Vertreter der DPP-4-Inhibitoren, im Gegensatz zu Sulfonylharnstoffen gewichtsneutral und damit

zur Kontrolle des Körpergewichts überlegen. In einer Studie zur Kombination von Vildagliptin mit Metformin lag das Körpergewicht nach 24 Wochen um 1,5 kg unter dem der mit einer Kombination aus Metformin mit Glimperid behandelten Patienten (74).

Hypoglykämische Ereignisse: Hypoglykämien sind gekennzeichnet durch Symptome wie Hunger, Schwäche, Schweißsekretion, Schwindel oder Benommenheit, Verwirrung und Sprachproblemen und können letztlich zu Bewusstseinsverlust, Koma oder gar Tod führen (75-77). Hypoglykämien bergen ein erhöhtes Risiko für Demenz (78) und Krampfanfälle (76). Das Körpergewicht steigt trotz reduzierter Nahrungsaufnahme (79). Für den Patienten bedeuten Hypoglykämien außerdem einen Verlust an Lebensqualität (80). So ist die Teilnahme am Straßenverkehr für einen Hypoglykämie-gefährdeten Patienten mit einem erheblichen Risiko behaftet (81). Eine Studie zur Unfallhäufigkeit konnte einen signifikanten Zusammenhang zwischen Hypoglykämien und dem Unfallrisiko herstellen. Das Risiko war bei Hypoglykämie-Patienten fast 40 % erhöht (82). Eine daraus folgende eingeschränkte unabhängige Mobilität stellt einen einschneidenden Verlust an Lebensqualität dar. Hypoglykämien beinhalten ein erhebliches Risiko. Sie haben darüber hinaus aber auch für Arbeitgeber und Patienten ökonomische Konsequenzen (83) bis hin zur Berufs- und Erwerbsunfähigkeit in Berufszweigen wie Feuerwehr, Polizei, Personen- und Güterbeförderung (84). Bei älteren Patienten können Hypoglykämien zum Verlust der Unabhängigkeit führen.

Zwar stellen nur 1,4-3,3 % der Hypoglykämien schwere Fälle dar (definiert durch den Bedarf an Hilfe) (46;75), aber auch die leichteren Fälle führen zu erheblichen Funktionsverlusten und Komplikationen (85). Laut einer aktuellen Befragung fühlen sich 79% der Patienten nach einer nächtlichen leichten Hypoglykämie am Folgetag mäßig oder schwer beeinträchtigt (86). Außerdem verursachen insbesondere schwere Hypoglykämien hohe Kosten für das Gesundheitssystem. In einem Fünftel der Fälle ist eine Hospitalisierung nötig. Die Behandlungskosten für eine schwere Hypoglykämie werden im Schnitt mit ungefähr 500 EUR beziffert, steigen bei Notwendigkeit der Hospitalisierung aber auf über 3.000 EUR (87). Nicht zu vernachlässigen ist das Risiko für Spätkomplikationen wie kardiovaskuläre Erkrankungen (im Folgenden dargestellt) und damit einem weiteren Kostenfaktor in Zusammenhang mit Hypoglykämien. Wie in größeren klinischen Studien zu sehen war, sind Hypoglykämien auch häufig der limitierende Faktor, wenn es um das Erreichen der glykämischen Kontrolle geht (43;88;89). In Deutschland, Spanien und Großbritannien machen schwere Hypoglykämien beispielsweise den größten Anteil der Kosten für Diabetes aus (87;90;91). Die Praxisleitlinie der DDG zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 formuliert als allgemeines Therapieziel die Vermeidung von Hypoglykämien (48). Speziell bei älteren Menschen empfiehlt die für diese Patientengruppe ausgerichtete DDG-Leitlinie sogar eine strikte Vermeidung von Hypoglykämien (49).

Durch die glukoseabhängige Insulinsekretion unter der Therapie mit Vildagliptin wie auch den anderen DPP-4-Inhibitoren ist das Hypoglykämierisiko gering. Dies stellt einen entscheidenden Vorteil gegenüber anderen antidiabetischen Therapien (Sulfonylharnstoffe, Insulin) dar (24;25;62;92). Der Vorteil geringer Hypoglykämieraten besteht auch bei älteren Patienten (62), für die sich somit DPP-4-Inhibitoren aufgrund der Maßgabe der strikten

Hypoglykämievermeidung besonders anbieten. Generell zeigt sich auch ein niedriges Hypoglykämierisiko bei klinisch relevanter Wirksamkeit auf die Blutzuckerkontrolle unter der Kombinationstherapie mit Sulfonylharnstoffen und einem DPP-4-Inhibitor (93). Der G-BA spricht in seinem Therapiehinweis zu Gliptinen davon, dass „die gegenüber Sulfonylharnstoffen geringere Hypoglykämierate bei allerdings insgesamt geringen, statistisch nicht unterschiedlichen Raten für schwere Hypoglykämien [...] bei hypoglykämiegefährdeten Patienten mit niedrigen HbA1c-Zielwerten im Einzelfall relevant sein [kann]“ (94). In den Empfehlungen der Amerikanischen Endokrinologischen Gesellschaft werden Sulfonylharnstoffe aufgrund des Hypoglykämierisikos, der Gewichtszunahme, und des raschen Versagens der Therapie in der Kombinationstherapie mit Metformin erst nach dem Einsatz von Pioglitazon- oder Inkretin-basierter Therapien empfohlen (95). Auch das neueste gemeinsame Positionspapier der EASD und der ADA weist ausdrücklich auf das erhöhte Risiko für Hypoglykämien und die Gewichtszunahme insbesondere bei älteren Diabetikern und Patienten mit kardiovaskulären Vorerkrankungen unter einer Therapie mit Sulfonylharnstoffen hin (96). In der Konsultationsfassung der Nationalen Versorgungsleitlinie „Therapieplanung bei Typ-2 Diabetes“ werden insbesondere die langwirkenden Sulfonylharnstoffe wie Glibenclamid oder Glimepirid mit schweren und rezidivierenden Hypoglykämien in Verbindung gebracht (97).

Die Angaben zur Häufigkeit von Hypoglykämien unter Sulfonylharnstoffen variieren zwischen 1-41 % je nach Substanz, Therapieregime und Studie. Für Glimepirid liegen die Hypoglykämieraten beispielsweise bei 11-13 % (98). Das Risiko, eine Hypoglykämie unter Sulfonylharnstoffen zu entwickeln, war deutlich höher im Vergleich zu einer Therapie mit Metformin (OR: 2,79; 95 %-KI [2,23; 3,50]) (99). In der Kombination mit anderen OADs kann sich das Hypoglykämie-Risiko durch Sulfonylharnstoffe noch weiter erhöhen (98).

Sulfonylharnstoff-induzierte Hypoglykämien sind mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko assoziiert und stellen damit eines der Hauptprobleme einer Therapie dar, speziell bei älteren Patienten (67). Schwere Hypoglykämien wurden im „Veterans Affairs Diabetes Trial“ als stärkster Risikofaktor für kardiovaskuläre Todesfälle identifiziert (100). Die ACCORD-Studie wurde aufgrund einer unerwartet hohen Zahl an kardiovaskulären Todesfällen abgebrochen. Viele dieser Ereignisse standen in Verbindung mit einer schweren Hypoglykämie (89). Eine erhöhte kardiovaskuläre Mortalität unter Sulfonylharnstoffen wurde in retrospektiven Datenbankauswertungen und Kohortenstudien bestätigt (101;102). Wie bereits dargestellt, kann nach den derzeit vorliegenden Daten eine Mortalitätszunahme und insbesondere eine Zunahme der kardiovaskulären Mortalität unter Sulfonylharnstoffen und der Kombinationstherapie von Sulfonylharnstoffen mit Metformin nicht ausgeschlossen werden (103-115). Auch in der Nationalen Versorgungsleitlinie wird das möglicherweise erhöhte kardiovaskuläre Risiko unter einer Kombinationstherapie von Sulfonylharnstoffen mit Metformin angesprochen (97;116). Auch wenn einige Untersuchungen Hinweise auf marginale Unterschiede im Risikoprofil zwischen spezifischen Sulfonylharnstoffen darstellen konnten, lassen die derzeit vorliegenden Daten doch auf ein erhöhtes Mortalitätsrisiko der gesamten Substanzklasse schließen (111).

Das ist besonders kritisch zu betrachten, da hypoglykämische Ereignisse möglicherweise mit einer erhöhten kardiovaskulären Mortalität in Verbindung stehen. Einer Auswertung aus dem

IMS[®] Disease Analyzer (117-120) zufolge zeigt sich ein Zusammenhang zwischen Hypoglykämien und dem Auftreten von Spätkomplikationen. In dieser Studie wurden Patienten mit mindestens 2-jähriger Therapie unter einem Sulfonylharnstoff oder DPP-4-Inhibitor betrachtet und verglichen. Bewertet wurde die Assoziation zwischen Hypoglykämien und makrovaskulären Komplikationen sowie zwischen Sulfonylharnstoff-/DPP-4-Behandlung und makrovaskulären Komplikationen. Der Bewertungszeitpunkt war jeweils 24 Monate nach Therapiebeginn (siehe auch Modul 4, Abschnitt 4.3.2.3). Makrovaskuläre Komplikationen waren mit einem Risikofaktor von etwa 1,5 signifikant mit Hypoglykämien assoziiert. Das Risiko für einen Schlaganfall oder eine transitorische ischämische Attacke verdoppelte sich signifikant (120). Das Risiko für makrovaskuläre Komplikationen unter Sulfonylharnstoffen war bis zu doppelt so hoch wie unter DPP-4-Inhibitoren. Signifikant mehr DPP-4-Inhibitor-Patienten waren zum Ende dieses Zeitraumes frei von makrovaskulären Komplikationen verglichen mit Sulfonylharnstoff-Patienten. Das gilt bei Betrachtung der Gesamtrate an makrovaskulären Komplikationen ebenso wie bei Betrachtung bestimmter Ereignisse wie periphere arterielle Verschlusskrankheit, koronare Herzkrankheit, Schlaganfall und Herzinsuffizienz (120). Zudem zeigte sich in einer Kohortenstudie an älteren Patienten (n = 16.667; Altersdurchschnitt 65 Jahre) mit Diabetes mellitus Typ 2 ein Zusammenhang zwischen schweren Hypoglykämien und dem Risiko an Demenz zu erkranken (78).

Kardiovaskuläre Komplikationen: DPP-4-Inhibitoren erhöhen im Gegensatz zu anderen Substanzklassen wie Sulfonylharnstoffen das Risiko für makrovaskuläre Ereignisse nicht (115;120). Den Ergebnissen der bereits weiter oben erwähnten IMS[®] Disease Analyzer-Auswertung (120) zufolge ist das Komplikationsrisiko unter Sulfonylharnstoffen im Vergleich zu DPP-4-Inhibitoren bis zu doppelt so hoch (s.o. Abschnitt Hypoglykämische Ereignisse). Für Vildagliptin lässt sich aus einer gepoolten Analyse von Safety-Daten auf Basis adjudizierter Ereignisse aus 25 Studien mit einer Studiendauer bis zu 2 Jahren kein erhöhtes Risiko für kardio-zerebrovaskuläre Ereignisse erkennen (121). Die Methodik entspricht den Vorgaben der FDA zum Nachweis der kardiovaskulären Sicherheit eines oralen Antidiabetikums (122): „Sponsors should establish an independent cardiovascular endpoints committee to prospectively adjudicate, in a blinded fashion, cardiovascular events during all phase 2 and phase 3 trials. These events should include cardiovascular mortality, myocardial infarction, and stroke, and can include hospitalization for acute coronary syndrome, urgent revascularization procedures, and possibly other endpoints. If the premarketing application contains clinical data that show that the upper bound of the two-sided 95 percent confidence interval for the estimated increased risk (i.e., risk ratio) is between 1.3 and 1.8, and the overall risk-benefit analysis supports approval, a postmarketing trial generally will be necessary to definitively show that the upper bound of the two-sided 95 percent confidence interval for the estimated risk ratio is less than 1.3. This can be achieved by conducting a single trial that is adequately powered or by combining the results from a premarketing safety trial with a similarly designed postmarketing safety trial. This clinical trial will be a required postmarketing safety trial. If the premarketing application contains clinical data that show that the upper bound of the two-sided 95 percent confidence interval for the estimated increased risk (i.e., risk ratio) is less than 1.3 and the overall risk-benefit analysis supports approval, a postmarketing cardiovascular trial generally may not be necessary.”

Gegenüber allen Komparatoren lag dabei das relative Risiko (RR) unter 1. Dies gilt für die Gesamtpopulation bei 1x täglicher Gabe (RR: 0,88; 95 %-KI [0,37; 2,11]) und bei zweimal täglicher Gabe (RR: 0,84; 95 %-KI [0,62; 1,14]) ebenso wie für Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko (RR: 0,78; 95 %-KI [0,51; 1,19]). Die obere Grenze des 95 %-KI der 2x täglichen Gabe lag mit 1,14 unterhalb der von der FDA geforderten maximalen Grenze von 1,3. Auch bei älteren Patienten konnte kein signifikant erhöhtes Risiko unter Vildagliptin festgestellt werden (RR: 1,04; 95 %-KI [0,62; 1,73]) (121). Die Inzidenzen für akute Koronarsynndrome oder ein tödliches kardio-zerebrovaskuläres Ereignis waren unter Vildagliptin niedriger als unter Vergleichstherapie (121). Eine aktuelle Meta-Analyse konnte ein reduziertes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse und eine reduzierte Gesamtmortalität unter DPP-4-Inhibitoren im Vergleich zu anderen Therapien zeigen. Für Vildagliptin lag die Risikoreduktion für kardiovaskuläre Ereignisse bei rund 40 % (RR: 0,61; 95 % KI [0,43; 0,86]; $p = 0,005$) (123). Vildagliptin verbessert außerdem die endothelabhängige Vasodilatation (124).

3.2.2.3.4 Therapietreue, Patientenpräferenz und Therapiezufriedenheit

Ein wesentlicher Faktor in der Behandlung von Typ-2-Diabetikern ist die niedrige Therapietreue-Rate bei der Einnahme von OADs (125;126). Sie schwankt zwischen 31 und 96 % (127;128) und liegt aufgrund des chronischen Erkrankungsverlaufes niedriger als bei Akutbehandlungen (129). Die mangelnde Therapietreue ist einer der Hauptgründe dafür, dass angestrebte Blutzuckerwerte nicht erreicht werden (126).

Untersuchungen zeigen, dass zwischen der sachgemäßen Einnahme der OADs (Adhärenz) einerseits und der Blutzuckerkontrolle sowie der Abnahme der Kosten für das Gesundheitswesen andererseits ein Zusammenhang besteht. Eine Zunahme der Therapietreue um 10 % geht hierbei mit einer Abnahme des HbA1c um 0,1 % bzw. einer Abnahme der Kosten im Gesundheitswesen um 8,6 % einher (130;131). Patienten mit einer hohen Therapietreue für OADs erreichen somit eher ihr angestrebtes Therapieziel und beanspruchen weniger Ressourcen im Gesundheitswesen im Vergleich zu Patienten mit mangelnder Therapietreue. Insgesamt unterstreichen diese Daten die Bedeutung der Arzneimittel-Therapietreue für das Erreichen der Blutzucker-Zielwerte, für die Senkung der Diabetes-assoziierten Komplikationsraten und folglich für die damit assoziierten Kosten für das Gesundheitswesen.

Die wesentlichen Faktoren, die die Therapietreue der derzeit zur Verfügung stehenden OADs negativ beeinflussen, sind schlechte Verträglichkeit und schlechtes Sicherheitsprofil, gastrointestinale Nebenwirkungen, Gewichtserhöhung und das Risiko für Hypoglykämien (125;127;132). Auch der Einnahmezeitpunkt der Sulfonylharnstoffe (30 Minuten) vor den Mahlzeiten wird von den Patienten als hinderlich empfunden (133). Außerdem präferieren Patienten eine orale Therapie vor einer Insulingabe. Die Insulintherapie war mit einer Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität assoziiert, außerdem hatten mehr Patienten Schwierigkeiten bei der Anwendung als bei einer oralen Therapie (134). Die Verbesserung dieser Faktoren hat eine höhere Therapiezufriedenheit und letztlich verbesserte Therapietreue zum Ziel, worin eine wesentliche Chance für eine Therapieverbesserung durch neue und zukünftige OADs liegt.

3.2.2.3.5 Therapeutischer Bedarf innerhalb spezieller Patienten-Gruppen

Die Behandlung von älteren Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 stellt eine Herausforderung dar, weil ältere Patienten häufig an Begleiterkrankungen leiden, aufgrund derer Therapieoptionen kontraindiziert sind. Außerdem erhalten diese Patienten häufig eine Vielzahl an Medikamenten, die das Interaktionsrisiko erhöhen.

Ältere Diabetiker und Diabetiker mit Begleiterkrankungen stellen ganz besondere Anforderungen an Therapieregime des Diabetes mellitus Typ 2. Aufgrund einer Vielzahl von Faktoren (Begleiterkrankungen, Begleitmedikation, Folgekrankheiten der Stoffwechselerkrankung, Kontraindikationen, Funktionsdefizite, Anfälligkeit für Unverträglichkeiten) kann die Anwendung der gängigen OADs bei diesen Patientengruppen stark eingeschränkt sein. Für ältere Diabetiker wurden zu diesem Zweck separate Diabetes-Leitlinien erarbeitet (135). Insgesamt besteht für diese Patientengruppen ein hoher Bedarf an gut verträglichen und sicheren OAD-Therapien zur Blutzuckersenkung und zur Vermeidung kardiovaskulärer Komplikationen.

Vildagliptin zeigt sich gerade auch bei älteren Patienten wirksam und dabei sehr gut verträglich (62;136). In einer Studie mit Patienten im Alter von mindestens 70 Jahren war Vildagliptin Placebo mit einer Differenz von 0,57 % in der HbA1c-Senkung signifikant überlegen ($p < 0,001$). Ungefähr doppelt so viele Patienten haben ihren individuellen HbA1c-Zielwert erreicht als unter Placebo ($p < 0,001$). Die Rate an unerwünschten Ereignissen war in den Gruppen vergleichbar und die Hypoglykämierate insgesamt niedrig (137). Warnhinweise bei der Anwendung bei Patienten über 75 Jahren gibt es bei Vildagliptin nicht (63;64).

Bei Patienten spezieller Berufsgruppen, beispielsweise Kraftfahrer, spielt die Vermeidung von Hypoglykämien eine ausgeprägte Rolle. Für diese Patienten kommen Therapieformen mit hohem Hypoglykämierisiko wie Sulfonylharnstoffe nicht in Frage. Vildagliptin weist ein geringes Hypoglykämierisiko auf und kann daher auch in diesen speziellen Patientengruppen eingesetzt werden (92).

3.2.2.4 Vildagliptin schließt Lücken in der Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2

Aktuell gibt es noch erheblichen medizinischen Bedarf in der Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Die Erfordernisse umfassen den Bedarf an OADs, die eine effektive und stabile Blutzuckersenkung in Mono- oder Kombinations-Therapie gewährleisten. Wünschenswert wäre hierbei ein Wirkansatz, bei dem ursachenbezogen die natürlichen physiologischen Funktionen der β -Zellen des Pankreas verbessert werden, um dem Fortschreiten der Erkrankung entgegenzuwirken. Dies soll bei gleichzeitig niedriger Hypoglykämie-Rate und geringem kardiovaskulären Risiko erfüllt werden. Dabei soll eine Gewichtszunahme, wie sie bei vielen derzeit verfügbaren Therapien beobachtet wird, vermieden werden. Um eine optimale Therapietreue zu gewährleisten, sollte die Therapie oral anwendbar sein, ein- bis zweimal pro Tag möglichst unabhängig von einer Mahlzeit eingenommen werden können, und ein günstiges Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil haben. Die Therapie soll auch bei Patientengruppen wie

älteren Patienten, Patienten mit Niereninsuffizienz oder Patienten mit speziellen Berufsgruppen anwendbar sein.

Der DPP-4-Inhibitor Vildagliptin erfüllt mit einem ursachenbezogenen Wirkansatz die Anforderung an ein effektives, gut verträgliches und anwenderfreundliches orales Antidiabetikum (OAD). Die Substanzklasse ist grundsätzlich sehr homogen, dennoch sind bedeutsame Unterschiede festzustellen:

So zeichnet sich Vildagliptin im Vergleich zu einigen anderen Vertretern der Substanzklasse durch eine lang anhaltende kovalente Bindung an DPP-4 aus, was insbesondere nach zweimal täglicher Gabe eine stabile und starke Hemmung des Enzyms bewirkt (138-140). Die Verstoffwechslung von Vildagliptin erfolgt im Gegensatz zu einigen anderen DPP-4-Inhibitoren nur zu einem nicht nachweisbaren Anteil über die Enzyme des CYP450 Systems, wodurch die Substanz ein geringes Wechselwirkungspotenzial aufweist (63;64). Dies ist unter anderem bei älteren, oftmals multimorbiden Patienten von Vorteil, da häufig mehrere Arzneimittel angewendet werden.

Alle DPP-4-Inhibitoren senken den HbA1c-Wert ohne damit einhergehender Gewichtszunahme oder Erhöhung des Hypoglykämierisikos (141) und weisen prinzipiell ein gutes Sicherheitsprofil und gute Verträglichkeit auf. Dabei scheinen DPP-4-Inhibitoren auch einen positiven Einfluss auf den Lipidstoffwechsel zu haben. Insbesondere Vildagliptin zeigt eine klare Senkung der Cholesterin-, LDL- und Triglycerid-Werte (142-144). Die Kontrolle des Lipidstoffwechsels ist ein wichtiger Faktor für die Prävention kardiovaskulärer Ereignisse bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 (145). DPP-4-Inhibitoren lassen im Gegensatz zu anderen Substanzklassen wie Sulfonylharnstoffen kein erhöhtes makrovaskuläres Risiko erkennen (115;120). Gemäß einer aktuellen Metaanalyse ist das Risiko für makrovaskuläre Ereignisse unter DPP-4-Inhibitoren sogar signifikant niedriger (123). Für Vildagliptin lässt sich aus einer gepoolten Analyse von Safety-Daten auf Basis prospektiv adjudizierter Ereignisse aus 25 Studien mit einer Studiendauer bis zu 2 Jahren kein erhöhtes Risiko für kardio-zerebrovaskuläre Ereignisse erkennen (121). Die Inzidenzen für das akute Koronarsyndrom, ein tödliches kardio-zerebrovaskuläres Ereignis waren unter Vildagliptin niedriger als unter Vergleichstherapie (121).

Tabelle 3-5: Vildagliptin schließt Lücken in der Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 ²

Therapeutischer Bedarf	Erfüllt (+)/ nicht erfüllt (-)	Zusatzinformation Vildagliptin
Ursachenbezogene Therapie	+	Zielt auf die Verbesserung der physiologischen Funktion der β -Zellen ab
Blutzucker-Kontrolle	+	HbA1c-Wert-Senkung vergleichbar zu anderen OADs
Gutes Sicherheitsprofil	+	Unerwünschte Ereignisse auf Placeboniveau und keine Erhöhung des kardiovaskulären Risikos
Gute Verträglichkeit	+	Gastrointestinale Verträglichkeit besser als Metformin
Gewichtsneutralität	+	
Geringes Hypoglykämierisiko	+	
Patientenfreundliche Anwendung	+	Orale Einnahme, 1-2 x täglich unabhängig von der Mahlzeit
Reduziertes Interaktionspotential	+	Keine Verstoffwechslung über CYP450
Spezielle Patientengruppen		
Ältere Patienten	+	
Spezielle Berufsgruppen	+	

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland an. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt erfolgen. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Zur Prävalenz und Inzidenz des Diabetes mellitus in Deutschland liegen eine Reihe von Schätzungen aus Bevölkerungsbefragungen, Datenauswertungen aus Krankenversicherungen, Kliniken und Praxen, Ergebnissen von Früherkennungsprogrammen sowie aus Umsatzanalysen von Antidiabetika vor (146). Trotz dieser zahlreichen epidemiologischen Studien in Deutschland gibt es derzeit keine populationsbezogenen Schätzungen zur Prävalenz und Inzidenz des Diabetes mellitus **Typ 2**, die belastbare bundesweite Aussagen sowohl zum diagnostizierten als auch zum nicht erkannten Diabetes erlauben. Da Diabetes mellitus in Deutschland nicht zu den meldepflichtigen Erkrankungen gehört und keine bundesweiten Register existieren, muss anhand der oben erwähnten Schätzungen auf die Erkrankungshäufigkeit an Diabetes mellitus Typ 2 geschlossen werden (146). Die epidemiologische Datenlage zur Prävalenz des Diabetes mellitus Typ 2 wird im Folgenden mit den Kernerkenntnissen kurz skizziert.

² s. Abschnitt 3.2.2.3

- Im Bundes-Gesundheitssurvey 1998, einer Befragung und Untersuchung von 7.124 Personen einer repräsentativen Stichprobe der 18- bis 79-jährigen Wohnbevölkerung in Deutschland ergibt sich unter Zugrundelegung der Ergebnisse der ärztlichen Befragung eine Diabetesprävalenz von 4,7 % für Männer und 5,6 % für Frauen (gesamt: 5,2 %; keine Unterscheidung zwischen Typ 1 und Typ 2). Der Anteil an unerkannten Diabetikern wird in der betrachteten Population auf etwa 1 % geschätzt (147).
- Zwischen September 2002 und Mai 2003 wurde vom Robert Koch-Institut (RKI) der telefonische Gesundheitssurvey 2003 durchgeführt, der eine für die erwachsene Bevölkerung Deutschlands repräsentative Stichprobe von 8.318 Frauen und Männern umfasst. Laut den Eigenangaben der Befragten 2003 beträgt die Diabetesprävalenz für Erwachsene 5,8 % (keine Unterscheidung zwischen Typ 1 und Typ 2). Mit einem Anteil an Diabetikern von 6,1 % waren Frauen häufiger betroffen als Männer (5,4 %). In älteren Bevölkerungsgruppen war der Anteil an Diabetikern deutlich höher (16 % für ≥ 65 -Jährige) (148).
- Im Rahmen einer Analyse der Versichertenstichprobe der AOK Hessen/KV Hessen im Zeitraum von 1998 bis 2004 wurde anhand von Krankenkassendaten eine Prävalenz des diagnostizierten Diabetes mellitus standardisiert auf die deutsche Wohnbevölkerung von 7,9 % im Jahr 2004 beobachtet. Hochgerechnet auf Deutschland umfasste dies nach Hauner et al. zum Stichtag 31. Dezember 2003 rund 6,5 Millionen diagnostizierte Diabetespatienten in Deutschland (keine Unterscheidung zwischen Typ 1 und Typ 2) (149).
- In der Gesundheitsberichterstattung des Bundes zum Diabetes mellitus, herausgegeben durch das RKI im Jahr 2005, wurde basierend auf verschiedenen seit Ende der 1980er Jahre durchgeführten Studien (Bundes-Gesundheitssurvey 1998, Deutsche Herz-Kreislauf-Präventionsstudie, Auswertung von AOK-Krankenkassendaten, Register der ehemaligen DDR) geschätzt, dass es in Deutschland etwa 4 Millionen Frauen und Männer mit einem diagnostizierten Diabetes mellitus gibt (keine Unterscheidung zwischen Typ 1 und 2), was rund 5 % der Bevölkerung entspricht. Die Autoren gehen zudem davon aus, dass rund 90 % davon einen Typ 2-Diabetes haben, der vorwiegend im höheren Lebensalter auftritt (147;150-153).
- Stock et al. schätzen die Diabetesprävalenz in einer retrospektiven GKV-Routinedatenanalyse einer Population von 14,7 Millionen Versicherten auf 6,45 % (keine Unterscheidung zwischen Typ 1 und 2) (154).
- In der Studie „Gesundheit in Deutschland aktuell“ (GEDA 2009) des RKI wurde zwischen Juli 2008 und Juni 2009 eine repräsentative Stichprobe der erwachsenen Wohnbevölkerung ab 18 Jahren u. a. zum Vorliegen eines ärztlich diagnostizierten Diabetes mellitus befragt (keine Unterscheidung zwischen Typ 1 und Typ 2) (155;156).³

³ Zur Ermittlung der Lebenszeitprävalenz des Diabetes mellitus im Rahmen der GEDA 2009 wurde die Frage gestellt „Wurde bei Ihnen jemals durch einen Arzt eine Zuckerkrankheit oder Diabetes diagnostiziert?“. Die 12-Monats-

Das Vorliegen eines ärztlich diagnostizierten Diabetes mellitus *in den letzten 12 Monaten* wurde von rund 7,3 % der Erwachsenen ab 18 Jahren (Frauen: 7,5 %; Männer: 7,2 %) berichtet (*12-Monats-Prävalenz des Diabetes mellitus*). Hierbei blieb die Prävalenz des diagnostizierten Diabetes mellitus bei beiden Geschlechtern bis zum 45. Lebensjahr unter 2 % und stieg danach überproportional mit dem Lebensalter an. Bei Frauen und Männern der Altersgruppe 45 bis 64 Jahre lag die 12-Monats-Prävalenz bei 6,8 % bzw. 7,9 %; in der Altersgruppe ab 65 Jahren stieg die 12-Monats-Prävalenz auf 17,4 % bei Frauen und auf 18,7 % bei Männern. Zudem weist die 12-Monats-Prävalenz des bekannten Diabetes mellitus regionale Unterschiede auf. Beispielsweise wurden bei Frauen im Vergleich zum Bundesdurchschnitt signifikant höhere Prävalenzen in Sachsen, Sachsen-Anhalt, Thüringen und Brandenburg beobachtet.

Insgesamt 8,8 % der Erwachsenen (9,3 % der Frauen und 8,2 % der Männer) haben angegeben, *jemals* von einer Ärztin bzw. einem Arzt mit Diabetes mellitus diagnostiziert worden zu sein (*sog. Lebenszeitprävalenz des Diabetes mellitus*). Einer Hochrechnung dieser Ergebnisse auf die erwachsene Bevölkerung in Deutschland zufolge (Stichtag 31.12.2007) wurde bei rund 5,98 Millionen Erwachsenen *jemals* ein Diabetes festgestellt.

Die detaillierten Ergebnisse der GEDA 2009 können Tabelle 3-6 entnommen werden.

Tabelle 3-6: Geschlechtsspezifische Häufigkeitsverteilung (12-Monats- und Lebenszeitprävalenz) des diagnostizierten Diabetes mellitus (Typ 1 und Typ 2) nach Altersgruppen⁴

	12-Monatsprävalenz in %	Lebenszeitprävalenz in %
	mit 95 %-KI	mit 95 %-KI
<u>Gesamt</u>		
Frauen und Männer	7,3 [6,8; 7,9]	8,8 [8,2; 9,4]
Frauen gesamt	7,5 [6,8; 8,3]	9,3 [8,5; 10,2]
Frauen 18-29 Jahre	1,1 [0,7; 2,0]	2,1 [1,4; 3,2]
Frauen 30-44 Jahre	1,7 [1,2; 2,4]	4,2 [3,4; 5,2]
Frauen 45-64 Jahre	6,8 [5,8; 7,9]	7,7 [6,7; 8,9]
Frauen ab 65 Jahre	17,4 [15,3; 19,7]	20,1 [17,8; 22,6]
Männer gesamt	7,2 [6,5; 7,9]	8,2 [7,5; 9,0]
Männer 18-29 Jahre	0,7 [0,3; 1,5]	1,0 [0,6; 1,8]
Männer 30-44 Jahre	1,8 [1,2; 2,9]	2,5 [1,6; 3,6]
Männer 45-64 Jahre	7,9 [6,7; 9,2]	9,1 [7,9; 10,5]
Männer ab 65 Jahre	18,7 [16,2; 21,4]	20,7 [18,2; 23,5]

- Laut Angaben des Weißbuches Diabetes aus dem Jahr 2010 gibt es in Deutschland ungefähr 5,5 Millionen Erwachsene mit einem diagnostizierten Diabetes mellitus (keine Unterscheidung zwischen Typ 1 und Typ 2). Je nach angewendeten diagnostischen Kriterien schätzen Häussler et al. die Anzahl der Menschen mit unerkanntem Diabetes in Deutschland auf bis zu 1,6 Millionen (146).
- Im vierten internationalen Diabetes-Atlas berichtet die IDF eine Prävalenz von 12,0 % an Diabetes erkrankten Personen in Deutschland im Alter zwischen 20 und 79 Jahren (überwiegend Typ 2) für das Jahr 2010 (157).

⁴ Quelle: GEDA 2009

- Die Arbeitsgruppe „Epidemiologie“ der DDG stellt dieses Ergebnis in ihrer Stellungnahme zum IDF Diabetes-Atlas jedoch in Frage und weist darauf hin, dass eine Extrapolation der regionalen Prävalenzzahlen aus verschiedenen Studien auf die gesamtdeutsche Bevölkerung, wie im vierten IDF Diabetes-Atlas geschehen, aufgrund der heterogenen Studiendesigns der in Deutschland durchgeführten epidemiologischen Studien methodisch fragwürdig sei. Basierend auf verschiedenen in der Stellungnahme beschriebenen Studien nimmt die Arbeitsgruppe „Epidemiologie“ der DDG eine Prävalenz des bekannten Diabetes von etwa 7-8 % in der erwachsenen Bevölkerung in Deutschland an (158).
- Im Rahmen der am Weltdiabetes-Tag 2011 veröffentlichten fünften Version des Diabetes-Atlas schätzt die IDF die Prävalenz des Diabetes mellitus bei den 20 bis 79-Jährigen in Deutschland für das Jahr 2011 wiederum auf 8 % und revidiert damit die Daten aus dem Jahr 2010. Bei geschätzten 62,81 Millionen Menschen in Deutschland im Alter zwischen 20 und 79 Jahren, wird die Anzahl an Diabetes-Patienten in Deutschland mit rund 5,022 Millionen angegeben (159).
- Aktualisierte deutschlandweite Schätzungen zur Prävalenz des bekannten Diabetes in der Allgemeinbevölkerung wurden 2012 mit den ersten Ergebnissen des neuen Gesundheitsuntersuchungssurveys für Erwachsene „Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland“ (DEGS) durch das RKI veröffentlicht (160). Eine ausführliche Basispublikation erfolgt hierzu voraussichtlich 2013 im Heft 5/6 des Bundesgesundheitsblattes. Die DEGS ermöglicht bundesweit repräsentative Einschätzungen zur Prävalenz von Diabetes in der deutschen Wohnbevölkerung im Alter von 18 bis 79 Jahren. Insgesamt wurde hier bei 7,2 % der Erwachsenen im Alter von 18 bis 79 Jahren (Frauen: 7,4 %; Männer: 7,0 %) *jemals* ein Diabetes diagnostiziert (*Lebenszeitprävalenz des Diabetes mellitus*; keine Unterscheidung zwischen Typ 1 und Typ 2). Entsprechend dieser Schätzung wurde bei etwa 4,6 Mio. Erwachsenen im Alter von 18 bis 79 Jahren in Deutschland *jemals* ein Diabetes diagnostiziert. Man geht davon aus, dass weitere 0,7-2,1 % der Erwachsenen derzeit einen unerkannten Diabetes haben, je nachdem welche labordiagnostischen Kriterien zugrunde gelegt werden (161).⁵

Die Ergebnisse der hier beschriebenen epidemiologischen Studien weichen teilweise erheblich voneinander ab. Diese Unterschiede können vor allem auf unterschiedliche Studienmethoden zurückgeführt werden. So spielen Unterschiede in der Diagnosemethode, den untersuchten Altersgruppen sowie bei der Berücksichtigung von diagnostizierten und nicht erkannten Diabetesfällen eine wichtige Rolle.

Bei regional durchgeführten Untersuchungen bleibt zudem die Repräsentativität der Ergebnisse für die deutsche Gesamtbevölkerung fraglich.

⁵ Die Schätzung der Diabetes-Dunkelziffer von 0,7-2,1 % aus DEGS wird im Folgenden zur Ermittlung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation herangezogen.

Zuletzt sind Aussagen zur Erkrankungshäufigkeit an Diabetes mellitus Typ 2 basierend auf den Ergebnissen der vorgestellten Analysen nur begrenzt möglich, da in zahlreichen Studien nicht zwischen Typ 1 und Typ 2 Diabetes mellitus unterschieden wurde. Somit kann die Anzahl der Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 in Deutschland basierend auf den bislang publizierten epidemiologischen Studien nur grob geschätzt werden.

Es sei zudem bemerkt, dass die durchgeführten Recherchen keine Erkenntnisse zur Anzahl der Patienten in der Zielpopulation auf Ebene der einzelnen Indikationsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels ergeben haben, sodass die Novartis Pharma GmbH ergänzend eine Studie zur Ermittlung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation in Auftrag gegeben hat.

Diese Studie basiert auf einer Auswertung der Datenbank IMS[®] Disease Analyzer, bei der Diagnose- und Verordnungsdaten aus dem Zeitraum Juni 2011 bis Mai 2012 ausgewertet wurden. Die Population der Typ 2 Diabetiker wurde über eine als gesichert kodierte Diagnose (ICD-10-GM) oder mindestens eine Verordnung eines oralen Antidiabetikums, GLP-1-Agonisten oder Insulins im genannten Zeitraum definiert. Die Ergebnisse der Datenbankauswertung wurden durch Anwendung eines Hochrechnungsfaktors auf Gesamtdeutschland übertragen. Eine detaillierte Beschreibung der Methodik kann dem Methodenbericht entnommen werden (162).

Im Ergebnis wird die Anzahl der mit Diabetes mellitus Typ 2 diagnostizierten GKV-Versicherten in Deutschland auf rund 5,309 Millionen geschätzt (hochgerechnete Zahl). Hiervon wurden schätzungsweise 4,176 Millionen (rund 79 %) medikamentös behandelt (vgl. Tabelle 3-7). Damit haben rund 21 % der mit Diabetes mellitus Typ 2 diagnostizierten GKV-Versicherten keine medikamentöse Behandlung erhalten.

Von den mit Diabetes mellitus Typ 2 diagnostizierten und medikamentös behandelten GKV-Versicherten wurden 2.255.366 (54 %) mit einer OAD Monotherapie behandelt. Bei rund 18,5 % wurde ein zweites OAD kombiniert und rund 2,2 % wurden mit drei OAD behandelt. 13,6 % der mit Diabetes mellitus Typ 2 diagnostizierten und medikamentös behandelten GKV-Versicherten wurden mit einer Insulin-Monotherapie therapiert. Rund 10,5 % der Patienten wurden mit Insulin in Kombination mit einem OAD behandelt. Nur rund 1,1 % erhielten eine GLP1-Therapie.

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Tabelle 3-7: Anzahl der mit Diabetes mellitus Typ 2 diagnostizierten und therapierten GKV-Versicherten nach Therapieregime (Hochrechnung nach IMS[®] Disease Analyzer)

Therapieregime	Anzahl an therapierten GKV-versicherten Typ-2 Diabetikern	Prozentualer Anteil
OAD Monotherapie	2.255.366	54,00 %
OAD Zweifachtherapie	773.053	18,51 %
OAD Dreifachtherapie	92.425	2,21 %
OAD Vierfachtherapie	1.594	0,04 %
Insulin Monotherapie	568.030	13,60 %
Insulin mit OADs kombiniert	439.716	10,53 %
Patienten mit GLP1 Therapie	46.249	1,11 %
Gesamt	4.176.433	100 %

Diese Auswertung diene als Grundlage zur Herleitung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation für das zu bewertende Arzneimittel. Für eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel kommen entsprechend der Fachinformation von Eucreas[®] Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 in Frage, die wie nachfolgend dargestellt charakterisiert sind:

- A1: Als Zweifach-Kombinationstherapie (Fixkombination) Vildagliptin/Metformin bei Patienten, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit der maximal verträglichen Dosis von Metformin alleine unzureichend eingestellt ist oder die bereits mit einer Kombination aus Vildagliptin und Metformin in separaten Tabletten behandelt werden.
- A2: Als Dreifachkombination Vildagliptin/Metformin + Insulin zusätzlich zu Diät und Bewegung indiziert, um die glykämische Kontrolle bei Patienten zu verbessern, wenn eine stabile Insulindosis und Metformin allein zu keiner adäquaten glykämischen Kontrolle führen.
- A3: Als Dreifachkombination Vildagliptin/Metformin + Sulfonylharnstoff zusätzlich zu Diät und Bewegung bei Patienten, die mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff nicht ausreichend eingestellt werden können.

Weitere Details zu den verfügbaren Therapieoptionen und den Therapiezielen sind im Abschnitt 3.2.2 dargestellt. Die Herleitung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation für das zu

bewertende Arzneimittel wird im Folgenden getrennt für die Anwendungsgebiete A1) bis A3) dargestellt.

3.2.3.1 Anwendungsgebiet A1

Das zu bewertende Arzneimittel ist für die Behandlung des Typ-2-Diabetes-mellitus von Erwachsenen indiziert, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit der maximal verträglichen Dosis von Metformin alleine unzureichend eingestellt ist oder die bereits mit einer Kombination aus Vildagliptin und Metformin in separaten Tabletten behandelt werden.

Im Rahmen der Auswertung der Datenbank IMS[®] Disease Analyzer wurde die Anzahl der mit Diabetes mellitus Typ 2 diagnostizierten und mit einer OAD Zweifach-Kombinationstherapie behandelten GKV-Versicherten auf 773.053 geschätzt. Davon wurden 737.677 Patienten in einer Kombination mit Metformin therapiert. Zusätzlich wurden 22.986 Patienten mit einer GLP-1-Zweifach-Kombinationstherapie behandelt, wobei 19.350 Patienten GLP-1 in Kombination mit Metformin erhielten. Insgesamt wurden damit 796.039 GKV-Patienten mit einer Zweifach-Kombinationstherapie (ohne Insulin) behandelt.

Die Anzahl der im Rahmen der Zweifach-Kombinationstherapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel, bestehend aus Vildagliptin und Metformin, behandelten GKV-Patienten kann auf **757.027** geschätzt werden. Dies umfasst die Zielpopulation im Anwendungsgebiet A1).

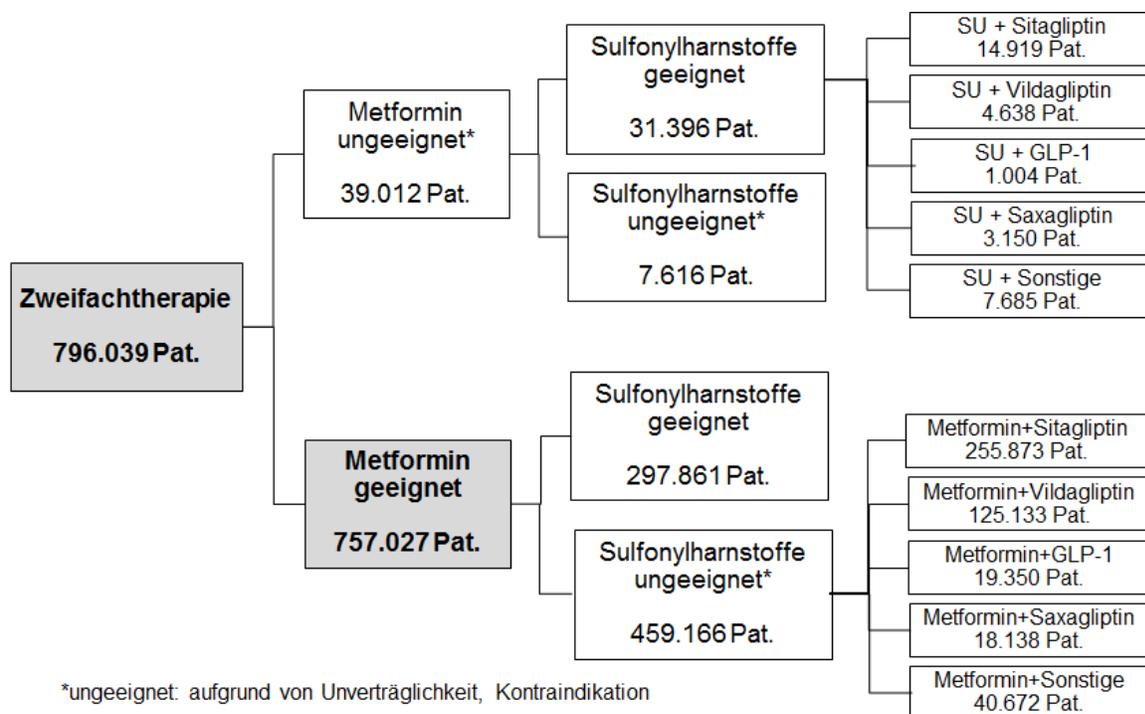


Abbildung 3-3 Verteilung der Patienten bei Zweifach-Kombinationstherapie

3.2.3.2 Anwendungsgebiet A2

Das zu bewertende Arzneimittel ist als Dreifach-Kombinationstherapie mit Insulin zusätzlich zu Diät und Bewegung indiziert, um die glykämische Kontrolle bei Patienten zu verbessern, wenn eine stabile Insulindosis und Metformin allein zu keiner adäquaten glykämischen Kontrolle führen.

Im Rahmen der Auswertung der Datenbank IMS[®] Disease Analyzer wurde die Anzahl der mit Diabetes mellitus Typ 2 diagnostizierten und mit einer Insulin-Therapie (Mono- oder Zweifach- bzw. Dreifach-Kombinationstherapie mit OAD(s) bzw. GLP-1) behandelten GKV-Versicherten auf 1.002.690 geschätzt.

Davon wurden 568.030 Patienten im Rahmen einer Insulin-Monotherapie behandelt.

327.042 Patienten erhielten eine Zweifach-Kombinationstherapie (mit Insulin als Bestandteil der Kombinationstherapie). Von diesen Patienten erhielten 258.954 eine Zweifach-Kombinationstherapie bestehend aus Insulin *und* Metformin. 68.088 Patienten erhielten eine Zweifach-Kombinationstherapie bestehend aus Insulin *ohne* Metformin.

107.618 Patienten erhielten eine Dreifach-Kombinationstherapie (mit Insulin als Bestandteil der Kombinationstherapie). Von diesen Patienten erhielten 102.702 eine Dreifach-Kombinationstherapie bestehend aus Insulin, Metformin und einem weiteren Wirkstoff. 4.916 Patienten erhielten eine Dreifach-Kombinationstherapie mit Insulin, bei der Metformin *nicht* Bestandteil der Dreifach-Kombinationstherapie war (diese Patienten wurden daher nicht zur Zielpopulation gezählt).

Insgesamt wurden **361.656** Patienten mit einer Insulin-Therapie in Kombination *mit* Metformin behandelt (Zweifach- oder Dreifachkombination), die im Rahmen der Dreifach-Kombinationstherapie mit Insulin zur Zielpopulation im Anwendungsgebiet A2) gehören (361.656 = 258.954 + 102.702).

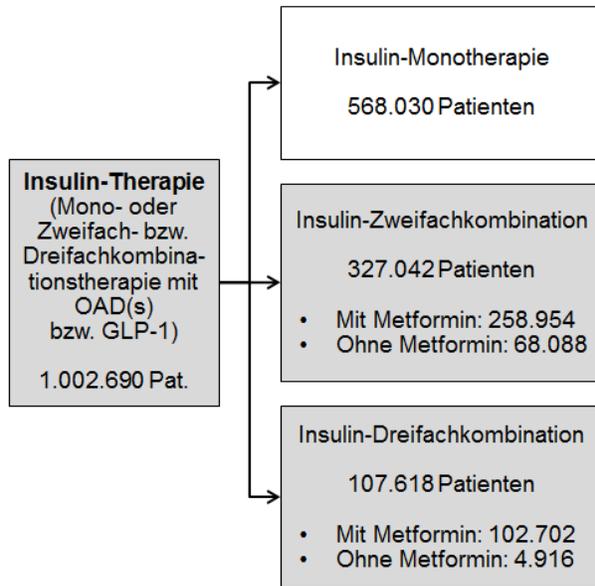


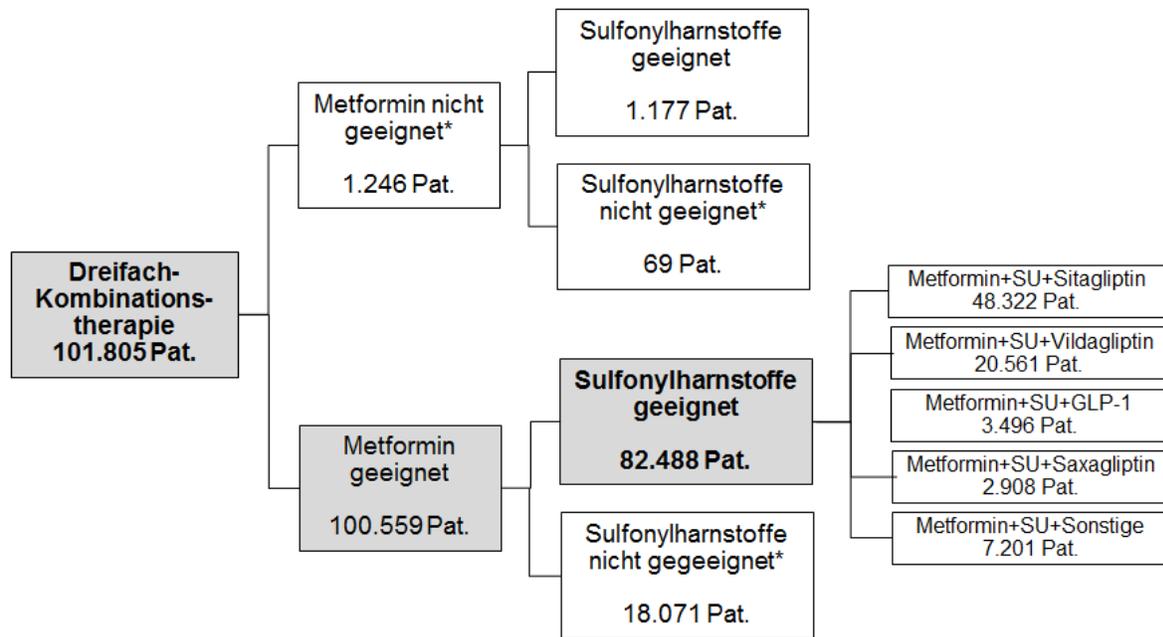
Abbildung 3-4 Verteilung der Patienten bei Insulin-Therapie (Mono- und Kombinationstherapien)

3.2.3.3 Anwendungsgebiet A3

Das zu bewertende Arzneimittel ist in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (d. h. Dreifach-Kombinationstherapie) zusätzlich zu Diät und Bewegung indiziert bei Patienten, die mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff nicht ausreichend eingestellt werden können.

Im Rahmen der Auswertung der Datenbank IMS[®] Disease Analyzer wurde die Anzahl der mit Diabetes mellitus Typ 2 diagnostizierten und mit einer OAD-Dreifach-Kombinationstherapie behandelten GKV-Versicherten auf 92.425 geschätzt. Davon wurden 78.992 Patienten mit Metformin und Sulfonylharnstoff als Kombinationsbestandteil behandelt. Zusätzlich wurden 9.380 Patienten mit einer Dreifach-Kombinationstherapie mit GLP-1 therapiert, wobei 3.496 Patienten mit Metformin und Sulfonylharnstoff als Kombinationsbestandteil therapiert wurden.

Von den insgesamt 101.805 mit einer Dreifach-Kombinationstherapie behandelten Diabetes mellitus Typ 2 Patienten wurden damit **82.488** Patienten mit Metformin *und* Sulfonylharnstoff als Kombinationsbestandteil behandelt. Diese gehören zur Zielpopulation im Anwendungsgebiet A3).



*nicht geeignet aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeiten

Abbildung3-5: Verteilung der Patienten bei Dreifach-Kombinationstherapie

Die Anzahl der Patienten in der GKV, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt, kann über die Anwendungsgebiete A1) bis A3) hinweg entsprechend der Auswertung der Datenbank IMS[®] Disease Analyzer mit **1,201.171** angegeben werden (siehe Tabelle 3-8).

Tabelle 3-8: Zielpopulation gemäß IMS[®] Disease Analyzer-Auswertung

Anwendungsgebiete	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation gemäß Zulassung (Juni 2011 bis Mai 2012)
Zweifach-Kombinationstherapie mit Metformin	757.027
Dreifach-Kombinationstherapie mit Insulin und Metformin	361.656
Dreifach-Kombinationstherapie mit Metformin und SU	82.488
Gesamt	1,201.171

Beim Krankheitsbild Diabetes mellitus ist von einer **hohen Dunkelziffer** an nicht diagnostizierten Fällen auszugehen. Schätzungen zur Anzahl des unbekanntes Diabetes weisen hierbei eine hohe Heterogenität auf. Aufgrund der Aktualität und Repräsentativität der DEGS (161) werden die Ergebnisse dieser Studie im Folgenden zur Schätzung der Dunkelziffer innerhalb der Zielpopulation des zu bewertenden Arzneimittels herangezogen.

Entsprechend den Ergebnissen der DEGS beträgt die Lebenszeitprävalenz des Diabetes bei Erwachsenen im Alter zwischen 18 und 79 Jahren 7,2 %, sodass davon ausgegangen wird, dass bei etwa 4,6 Mio. Erwachsenen im Alter von 18 bis 79 Jahren in Deutschland jemals ein Diabetes diagnostiziert wurde.⁶ Des Weiteren wird geschätzt, dass **0,7-2,1 % der Erwachsenen** einen unerkannten Diabetes haben (161).

Zur Schätzung der Dunkelziffer der GKV-Patienten innerhalb der Zielpopulation des zu bewertenden Arzneimittels werden die Prozentwerte von 0,7-2,1 % der Erwachsenen mit einem unerkannten Diabetes proportional auf die entsprechend der IMS[®] Disease Analyzer-Auswertung ermittelte Zielpopulation für jedes Anwendungsgebiet übertragen.

Da im Rahmen der DEGS nicht zwischen Typ-1- und Typ-2-Diabetes unterschieden wurde, muss bei der Berechnung der Dunkelziffer zusätzlich der Anteil der Diabetes mellitus Typ-2-Patienten an den Diabetes-Patienten berücksichtigt werden. Hierbei wird, wie weiter oben ausgeführt, ein Anteil der Typ-2-Diabetiker von rund 95 % angenommen (146).

Des Weiteren muss der Berechnung ein Anteil der GKV-Versicherten an der deutschen Gesamtbevölkerung zu Grunde gelegt werden, da sich die Ergebnisse der DEGS auf die deutsche Gesamtbevölkerung im Alter zwischen 18 und 79 Jahren beziehen und nicht nach dem Versichertenstatus ausgewertet wurden. Der Anteil der GKV-Versicherten an der deutschen Gesamtbevölkerung beträgt nach eigenen Berechnungen rund 85,1 %.⁷ Der GKV-Anteil ergibt sich auf der Basis von Angaben des Bundesministeriums für Gesundheit zur Anzahl gesetzlich Versicherter in Deutschland sowie des Statistischen Bundesamtes zum aktuellen Bevölkerungsstand (163;164).

Aus Sicht des pU stellt die durch Berücksichtigung einer Dunkelziffer gemäß DEGS-Studie ermittelte Anzahl an GKV-Patienten die maximale Zielpopulation des zu bewertenden Arzneimittels gemäß Zulassung dar.

⁶ Die aus diesen Zahlen hergeleitete Grundgesamtheit beträgt demnach 63,889 Mio. Erwachsene im Alter zwischen 18 und 79 Jahren.

⁷ Ermittelt aus dem Verhältnis der GKV-Versicherten zur deutschen Gesamtbevölkerung. Nach Angaben des Bundesministeriums für Gesundheit waren im ersten Quartal 2012 rund 69,637 Millionen Personen im Rahmen der GKV versichert. Laut Statistischem Bundesamt beträgt der vorläufige Bevölkerungsstand im Jahr 2011 rund 81,8 Millionen Einwohner.

Kurze Erläuterung zur Schätzung der Dunkelziffer basierend auf DEGS

- Basierend auf einer Lebenszeitprävalenz des Diabetes bei Erwachsenen im Alter zwischen 18 und 79 Jahren von 7,2 % geht das RKI derzeit davon aus, dass bei rund 4,6 Mio. Erwachsenen im Alter von 18 bis 79 Jahren in Deutschland jemals ein Diabetes diagnostiziert wurde (161). Zusätzlich wird geschätzt, dass weitere 0,7-2,1 % der Erwachsenen Jahren derzeit einen unerkannten Diabetes haben, was zwischen 447.222 und 1.341.667 Erwachsene in Deutschland betreffen würde (Datenbasis rund 63,889 Millionen Erwachsene im Alter zwischen 18 und 79 Jahren; bei einer mittleren Dunkelziffer von 1,4 % sind dies rund 894.444 Patienten).
- Unter Berücksichtigung eines Anteils des Diabetes mellitus Typ 2 an allen Diabetikern von rund 95 %, würde dies zwischen 424.861 und 1.274.583 Erwachsene mit einem unerkannten Diabetes mellitus Typ 2 in Deutschland bedeuten (im Mittel sind dies 849.722 Patienten).
- Wird zusätzlich ein GKV-Anteil in Höhe von rund 85,1 % berücksichtigt, kann die Dunkelziffer der GKV-versicherten Diabetes mellitus Typ 2-Patienten auf zwischen 361.688 und 1.085.063 geschätzt werden (im Mittel 723.375 Patienten).
- Nicht jeder mit Diabetes mellitus Typ 2 diagnostizierte GKV-Versicherte gehört zur Zielpopulation des zu bewertenden Arzneimittels. Im Rahmen der durchgeführten Auswertung des IMS[®] Disease Analyzer kamen etwa 22,63 % der mit Diabetes mellitus Typ 2 diagnostizierten GKV-Versicherten für das zu bewertende Arzneimittel gemäß Zulassung in Frage (1.201.171 von 5.308.640 diagnostizierten GKV-Patienten).
- Die der Zielpopulation zuzurechnende Dunkelziffer beträgt damit zwischen 81.838 und 245.514 GKV-versicherte Erwachsene zwischen 18 und 79 Jahren mit Diabetes mellitus Typ 2, die für das zu bewertende Arzneimittel in Frage kommen. Im Mittel ist daher mit weiteren **163.676 Patienten** in der Zielpopulation zu rechnen, die bislang nicht diagnostiziert wurden (hergeleitete mittlere Dunkelziffer von 1,4 % der Erwachsenen mit einem unerkannten Diabetes).
- Diese *mittlere* Dunkelziffer wird entsprechend der Anteile auf die Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels verteilt (vgl. Tabelle 3-9).

Tabelle 3-9: Schätzung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation unter Berücksichtigung des unerkannten Diabetes mellitus Typ 2

Anwendungsgebiet	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation gem. Zulassung (Quelle: IMS [®] Disease Analyzer-Auswertung)	Geschätzte Dunkelziffer gemäß DEGS (2012) Mittlere Dunkelziffer von 1,4 % der zw. 18 und 79 Jährigen	Gesamt Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation gem. Zulassung unter Berücksichtigung einer Dunkelziffer von 1,4 %
A1: Zweifach-Kombinationstherapie (Fixkombination Vildagliptin/Metformin)	757.027 (63,02 %)	103.155	860.182
A2: Dreifach-Kombinationstherapie mit Insulin (Vildagliptin/Metformin + Insulin)	361.656 (30,11 %)	49.281	410.937
A3: Dreifach-Kombinationstherapie mit SU (Vildagliptin/Metformin + SU)	82.488 (6,87 %)	11.240	93.728
Gesamt	1.201.171	163.676	1.364.847

Unter Berücksichtigung einer Dunkelziffer für den unerkannten Diabetes mellitus Typ 2 von 1,4 % der Erwachsenen im Alter zwischen 18 und 79 Jahren beträgt die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation rund **1,36 Millionen**.

Aufgrund der zahlreichen Annahmen, die hinter dieser Berechnung stehen, können die Ergebnisse lediglich als beste Schätzung der Zielpopulation angesehen werden. Da die Grundgesamtheit der Diabetiker in Deutschland zum aktuellen Zeitpunkt nicht eindeutig bekannt ist, bleibt eine Abschätzung der gemäß Zulassung infrage kommenden Anzahl der GKV-Patienten auch auf Basis der wissenschaftlich fundierten Daten sehr vage.

Darüber hinaus kann von einer noch höheren Dunkelziffer des Diabetes mellitus Typ 2 in Deutschland ausgegangen werden, da im Rahmen der DEGS-Studie nur Personen im Alter zwischen 18 und 79 Jahren befragt wurden.

3.2.3.4 Inzidenz des Diabetes mellitus Typ 2 in Deutschland

Aktuelle populationsbasierte Daten zur Inzidenz des Diabetes mellitus Typ 2 liegen für Deutschland nicht vor. Voraussichtlich werden Ergebnisse zur Inzidenz im Rahmen der Basispublikation zur DEGS im Heft 5/6 des Bundesgesundheitsblattes in 2013 veröffentlicht (161).

Retrospektiv konnte für den Zeitraum zwischen 2003 und 2009 eine Zunahme der Prävalenz des diagnostizierten Diabetes mellitus in der erwachsenen Bevölkerung in Deutschland nachgewiesen werden. So ließ sich unter Berücksichtigung verschiedener Gesundheitssurveys des RKI und den Daten aus GEDA 2009 ein signifikanter Anstieg in der Diabetesprävalenz bei den 25- bis 69-Jährigen auf Bevölkerungsebene zeigen, wobei die beobachtete Zunahme der Diabetesprävalenz teilweise auf die Alterung der Bevölkerung zurückgeführt werden konnte (156).

Im Rahmen der regionalen KORA-S4/F4-Kohortenstudie wurde in der Region Augsburg das neue Auftreten eines Diabetes mellitus Typ 2 in der Altersgruppe 55–74 Jahre erfasst. Rathmann und Meisinger beziffern die standardisierte Inzidenzrate bei 55- bis 74-Jährigen Männern auf 20,2 pro 1.000 Personenjahre, bei Frauen dieser Altersgruppe auf 11,3 pro 1.000 Personenjahre (15,5 pro 1.000 Personenjahre standardisiert auf die deutsche Gesamtbevölkerung), gemessen zu Beginn (1999–2001) und am Ende (2006–2008) der siebenjährigen Beobachtungszeit (165). Dies entspricht etwa 270.000 Neuerkrankungen pro Jahr in der älteren Gesamtbevölkerung in Deutschland (55- bis 74-Jährige).

Die IDF rechnet bis zum Jahr 2030 für ganz Europa mit einem Anstieg der Anzahl an Diabetikern (keine Unterscheidung zwischen Typ 1 und Typ 2) bei den 20- bis 79-Jährigen um 22 % (159).

Aufgrund der lückenhaften Datenlage zur Inzidenz des Diabetes mellitus Typ 2 in Deutschland können keine genauen Angaben zur Abschätzung der Neuerkrankungen pro Jahr gemacht werden. Aufgrund der zunehmenden Prävalenz von Risikofaktoren ist jedoch zukünftig von einer ansteigenden Anzahl an Neuerkrankungen auszugehen. Zu berücksichtigen ist zudem die demografische Entwicklung der deutschen Bevölkerung. Aufgrund des demografischen Wandels ist zusätzlich mit einem Anstieg der Prävalenz des Diabetes mellitus Typ 2 in den nächsten Jahrzehnten zu rechnen.

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu

erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Aufgrund der lückenhaften Datenlage zur Prävalenz und Inzidenz des Diabetes mellitus in Deutschland sind Aussagen zu Änderungen der Erkrankungshäufigkeit innerhalb der nächsten fünf Jahre nur schwer abzuleiten. Aktuelle Daten hierzu werden durch den neuen Gesundheitsuntersuchungssurvey für Erwachsene DEGS erwartet, dessen Basispublikation voraussichtlich 2013 veröffentlicht wird (160;161).

Zur Darstellung der vermuteten Entwicklung hinsichtlich der Erkrankungshäufigkeit des Diabetes mellitus innerhalb der nächsten fünf Jahre wird im Folgenden Bezug zum aktuellen Diabetes-Atlas der IDF genommen, der Ende 2011 veröffentlicht wurde (159). Die IDF rechnet bis zum Jahr 2030 für ganz Europa mit einem Anstieg der Anzahl an Diabetikern bei den 20- bis 79-Jährigen um 22 % (159).

In der fünften Version des Diabetes-Atlas schätzt die IDF die Prävalenz des Diabetes mellitus bei den 20- bis 79-Jährigen in Deutschland für das Jahr 2011 auf rund 8 % (keine Unterscheidung zwischen Typ 1 und Typ 2) (159). Ausgehend von etwa 62,81 Millionen Menschen in Deutschland im Alter zwischen 20 und 79 Jahren, wird die Anzahl an Diabetes-Patienten in Deutschland mit rund 5,022 Millionen angegeben (159). Im Jahr 2030 rechnet die IDF mit einem Anstieg der Prävalenz auf rund 9,54 %, was einer Population von rund 5,585 Millionen entspricht (die deutsche Gesamtbevölkerung im Alter zwischen 20-79 Jahren wird auf rund 58,54 Millionen geschätzt) (166).

Diese Informationen werden im Folgenden herangezogen, um Aussagen hinsichtlich der Änderungen der Erkrankungshäufigkeit innerhalb der nächsten fünf Jahre zu machen. Die Entwicklung der Prävalenz des Diabetes mellitus in Deutschland wird hierbei auf Basis der Schätzungen der IDF für die nächsten fünf Jahre berechnet (siehe Tabelle 3-10).

Inwieweit die Prävalenz in der Gruppe der jüngeren bzw. älteren Patienten (< 20 Jahre bzw. > 79 Jahre) zunehmen wird, lässt sich mangels verfügbarer Evidenz zum heutigen Tag nicht abschätzen. Zudem beziehen sich die Angaben der IDF auf Diabetes-Patienten allgemein ohne Unterscheidung zwischen Typ 1 und Typ 2-Diabetes, was die Aussagekraft der Berechnung für die hier betrachtete Zielpopulation weiter einschränkt.

Tabelle 3-10: Entwicklung der Prävalenz des Diabetes mellitus in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre⁸

Entwicklung der Prävalenz des Diabetes mellitus in Deutschland							
(Typ 1 und Typ2)							
Jahr	2011	2012*	2013*	2014*	2015*	2016*	2017*
Diabetesfälle (20-79 Jahre) (Anzahl x 1000)	5.022,231	5.051,854	5.081,476	5.111,099	5.140,722	5.170,344	5.199,967
Deutsche Gesamt- bevölkerung im Alter zwi- schen 20-79 Jahren (Anzahl x 1000)	62.810,27	62.585,62	62.360,97	62.136,32	61.911,67	61.687,03	61.462,38
Prävalenz in %	8,0	8,0	8,1	8,2	8,3	8,4	8,5
* Eigene Berechnungen basierend auf IDF Diabetes Atlas 5th Edition							

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation).

Tabelle 3-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Zweifach-Kombinationstherapie (Fixkombination Vildagliptin/Metformin) Dreifach-Kombinationstherapie mit Insulin (Vildagliptin/Metformin + Insulin) Dreifach-Kombinationstherapie mit SU (Vildagliptin/Metformin + SU)	1.364.847

⁸ basierend auf Angaben des IDF 2011 (159)

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran.

Zur Ermittlung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation des zu bewertenden Arzneimittels (siehe Modul 2, Abschnitt 2.2.1) wurde mangels verfügbarer Evidenz zur Prävalenz auf Ebene der einzelnen Indikationsbereiche eine Studie zur Analyse der Therapie-segmente des Diabetes mellitus Typ 2 in Auftrag gegeben. Die durchgeführte Auswertung basiert auf der repräsentativen Datenbank IMS[®] Disease Analyzer. Die Ergebnisse wurden um Schätzungen des RKI zur Abbildung einer Dunkelziffer des Diabetes mellitus Typ 2 ergänzt (161). Weitere Quellen umfassen Schätzungen des Anteils des Diabetes mellitus Typ 2 vs. Typ 1 (146) sowie zur Ableitung des GKV-Anteils eine Schätzung des BMG zur Anzahl der GKV-Versicherten (163) sowie Zahlen des Statistischen Bundesamtes zum vorläufigen Bevölkerungsstand 2011 (164).

3.2.4 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12: die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-12: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Zweifach-Kombinationstherapie (Vildagliptin/Metformin)	Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 im Anwendungsgebiet A1) ^a	beträchtlich	860.182

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Dreifach-Kombinationstherapie mit Insulin (Vildagliptin/Metformin + Insulin)	Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 im Anwendungsgebiet A2) ^b	gering	410.937
Dreifach-Kombinationstherapie mit SU (Vildagliptin/Metformin + SU)	Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 im Anwendungsgebiet A3) ^c	nicht quantifizierbar	93.728
Gesamt			1.364.847
<p>a: Eucreas[®], Icandra[®], Zomarist[®] als Zweifach-Kombinationstherapie (Vildagliptin/Metformin) bei Patienten, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit der maximal verträglichen Dosis von Metformin alleine unzureichend eingestellt ist oder die bereits mit einer Kombination aus Vildagliptin und Metformin in separaten Tabletten behandelt werden.</p> <p>b: Eucreas[®], Icandra[®], Zomarist[®] als Dreifach-Kombinationstherapie mit Insulin (Vildagliptin/Metformin + Insulin) zusätzlich zu Diät und Bewegung indiziert, um die glykämische Kontrolle bei Patienten zu verbessern, wenn eine stabile Insulindosis und Metformin allein zu keiner adäquaten glykämischen Kontrolle führen.</p> <p>c: Eucreas[®], Icandra[®], Zomarist[®] als Dreifach-Kombinationstherapie mit einem Sulfonylharnstoff (Vildagliptin/Metformin + SU) zusätzlich zu Diät und Bewegung bei Patienten, die mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff nicht ausreichend eingestellt werden können.</p>			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12: unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Ein relevanter Unterschied hinsichtlich des Ausmaßes des patientenrelevanten Zusatznutzens ergab sich für einzelne Subpopulationen in den Teilindikationsgebieten A1) bis A3) nicht. Daher ist für jeweils alle Patienten in den Teilindikationsgebieten gemäß Label von dem in der Tabelle 3-12 genannten Ausmaß eines patientenrelevanten Zusatznutzens auszugehen (siehe Modul 4). Die Herleitung der Patientenzahlen für die relevanten Patientengruppen wurde bereits in Abschnitt 3.2.3 ausführlich beschrieben.

3.2.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.4 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Für den Abschnitt 3.2 wurden unsystematische Literaturrecherchen durchgeführt. Hierbei wurden überwiegend Review-Arbeiten gesichtet. Aus diesen Review-Arbeiten wurden, wenn notwendig, weitere relevante Primärpublikationen identifiziert und ausgewertet. Darüber hinaus dienten medizinisch-pharmazeutische Lehrbücher sowie die von der DDG veröffentlichten Leitlinien als Primärliteratur. Zur Epidemiologie des Diabetes mellitus wurde eine Literaturrecherche durchgeführt:

Epidemiologie (Inzidenz, Prävalenz, Mortalität) von Diabetes Typ II in Deutschland (Recherche für Abschnitt 3.2.3 der Verfahrensvorschrift, ohne die besonderen formalen Kriterien, die bei der Suche nach klinischen Studien nötig sind).

Benutze Hosts: STN/FIZ-Karlsruhe, DIMDI

Benutze Web-Suchmaschinen: Google, Yahoo, Ixquick, bing

Benutze Suchworte:

A: Suchworte für Typ-2-Diabetes mellitus
Typ-2-Diabetes mellitus
Type-2-diabetes mellitus
Typ-II-Diabetes mellitus
Type-II-diabetes mellitus
Diabetes Typ(e) 2
Diabetes Typ(e) II
Zuckerkrankheit
Diabetes mellitus
Diabetes
NIDDM
Non-insulin-dependent diabetes mellitus
Diabetes mellitus(,) Typ(e) 2
Diabetes mellitus(,) typ(e) II
Diabetic population

B: Suchworte für Prävalenz
prevalence
Prevalence rate(s)
diabetes prevalence
Prävalenz
Prävalenzrate

Diabetesprävalenz

C: Suchworte für Inzidenz

incidence

Incidence rate(s)

Inzidenz

Erkrankungsrate

Inzidenzrate

Erkrankungshäufigkeit

Diabetesinzidenz

Diabetes incidence

Diabeteshäufigkeit

D: Suchworte für Mortalität

mortality

Mortality rate(s)

Diabetes mortality

Diabetes-specific mortality (rates)

Sterblichkeit

Sterblichkeitsrate

Diabetessterblichkeit

Diabetesmortalität

Mortalität

Mortalitätsrate

E: Suchworte für Morbidität

morbidity

Morbidität

Erkrankung(en)

Diabetesmorbidität

Diabeteserkrankungen

Diabetes morbidity

Health status

Morbidity rate(s)

F: Suchworte für Statistiken und Übersichtsdaten
Statistic(s)
Statistical data
(data) analysis
Data collection
Registry (ies)
Numerical data
Health survey(s)
Population surveillance
Documentation(s)
Insurance data
epidemiology
Epidemiological data
Register(s)
Population-based diabetes register
Statistik(en)
Statistische Daten
Statistische Analyse
Numerische Daten
Dokumentation(en)
(Kranken)Versicherungsdaten (bzw. –statistiken)
Krankenkassendaten (bzw. –statistiken)
(statistische) Erhebungen
(statistische) Übersichten
Umfragen
Befragungen
Epidemiologie
Epidemiologische Daten
Epidemiologische Erhebungen
Epidemiologische Statistiken
Epidemiologische Übersichten

G: Suchworte für Deutschland
Germany
German population
Population of germany

Deutschland
Bevölkerung Deutschlands
Deutsche Bevölkerung
german
Deutsch(e, es, er)

Suchstrategie: Verknüpfungen
A AND G = 1
B OR C OR D OR E = 2
1 AND 2 = 3
3 AND F = 4
4 = Rechercheergebnis

Weiterhin wurden Online-Veröffentlichungen des RKI sowie Gesundheitsberichterstattungen des Bundes oder der Länder sowie aktuell veröffentlichte Daten des Diabetes-Atlas der IDF ausgewertet. Zur Ermittlung der Zielpopulationsgröße wurden Daten aus epidemiologischen Studien aus Deutschland herangezogen. Als Basis diente hierbei das „Weißbuch Diabetes in Deutschland“ (2010).

Als Quelle für Angaben zur Gesamtbevölkerung und zum GKV-Anteil wurden veröffentlichte Statistiken des Bundesministeriums für Gesundheit und des statistischen Bundesamtes verwendet.

3.2.6 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

- (1) Amos AF, McCarty DJ, Zimmet P. The rising global burden of diabetes and its complications: estimates and projections to the year 2010. *Diabetic Medicine: A Journal of the British Diabetic Association* 1997;14 Suppl 5:S1-85.
- (2) Oldroyd J, Banerjee M, Heald A, Cruickshank K. Diabetes and ethnic minorities. *Postgraduate Medical Journal* 2005;81(958):486-90.
- (3) Ramlo-Halsted BA, Edelman SV. The natural history of type 2 diabetes. Implications for clinical practice. *Primary Care* 1999;26(4):771-89.

- (4) Ohneda A, Watanabe K, Horigome K, Sakai T, Kai Y, Oikawa S. Abnormal response of pancreatic glucagon to glycemic changes in diabetes mellitus. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1978;46(3):504-10.
- (5) Gomis R, Novials A, Coves MJ, Casamitjana R, Malaisse WJ. Suppression by insulin treatment of glucose-induced inhibition of insulin release in non-insulin-dependent diabetics. *Diabetes Research and Clinical Practice* 1989;6(3):191-8.
- (6) Ahrén B, Pacini G. Islet adaptation to insulin resistance: mechanisms and implications for intervention. *Diabetes Obes Metab* 2005 Jan;7(1):2-8.
- (7) Kirchhoff K, Machicao F, Haupt A, Schafer SA, Tschritter O, Staiger H, et al. Polymorphisms in the TCF7L2, CDKAL1 and SLC30A8 genes are associated with impaired proinsulin conversion. *Diabetologia* 2008 Apr;51(4):597-601.
- (8) Forst T, Weber MM, Pfutzner A. Cardiovascular Benefits of GLP-1-Based Therapies in Patients with Diabetes Mellitus Type 2: Effects on Endothelial and Vascular Dysfunction beyond Glycemic Control. *Exp Diabetes Res* 2012;doi: 10.1155/2012/635472:635472.
- (9) Kerner W, Brueckel J. Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus. *Diabetologie* 2011;6(2):107-10.
- (10) Alberti KG. Impaired glucose tolerance: what are the clinical implications? *Diabetes Research and Clinical Practice* 1998;40 Suppl:S3-S8.
- (11) American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2006. *Diabetes Care* 2006;29 Suppl 1:S4-42.
- (12) American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2010 Jan;33 Suppl 1:S62-9.:S62-S69.
- (13) Nathan DM, Turgeon H, Regan S. Relationship between glycated haemoglobin levels and mean glucose levels over time. *Diabetologia* 2007;50(11):2239-44.
- (14) National Institute of Diabetes DaKDN. National Diabetes Statistics 2011. Stand: 2011; URL: http://diabetes.niddk.nih.gov/DM/PUBS/statistics/DM_Statistics.pdf
- (15) Boucher M, McAuley L, Brown A, Keely E, Skidmore B. Efficacy of rosiglitazone and pioglitazone compared to other anti-diabetic agents: systematic review and budget impact analysis. Ottawa: Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment, 2002 2002.
- (16) Diabetes UK. Diabetes in the UK. A report from Diabetes UK. Stand: 2004;
- (17) Statistisches Bundesamt Deutschland. Sterbefaelle. Stand: 2012; URL: http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/dboowasys921.xwdevkit/xwd_init?gbe.isgbetol/xs_start_neu/&p_aid=i&p_aid=43387819&nummer=516&p_sprache=D&p_indsp=-&p_aid=82828443 (abgerufen am 6. Sep 2012).
- (18) International Diabetes Federation. Diabetes Atlas 2007. International Diabetes Federation: 2006.

- (19) Federation of European Nurses in Diabetes. The policy puzzle: Is Europe making progress? Stand: 2008; URL: http://ec.europa.eu/health/major_chronic_diseases/docs/policy_puzzle_2008.pdf (abgerufen am 27. Jun 2012).
- (20) Adler AI, Stratton IM, Neil HA, Yudkin JS, Matthews DR, Cull CA, et al. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ* 2000;321(7258):412-9.
- (21) Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Heine RJ, Holman RR, Sherwin R, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. A consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia* 2006;49(8):1711-21.
- (22) Chau DL, Shumaker N, Plodkowski RA. Complications of type 2 diabetes in the elderly. *Geriatric Times* 2003;IV(2).
- (23) Nichols GA, Gullion CM, Koro CE, Ephross SA, Brown JB. The incidence of congestive heart failure in type 2 diabetes: an update. *Diabetes Care* 2004;27(8):1879-84.
- (24) Bertoni AG, Hundley WG, Massing MW, Bonds DE, Burke GL, Goff J. Heart failure prevalence, incidence, and mortality in the elderly with diabetes. *Diabetes Care* 2004;27(3):699-703.
- (25) Barsheshet A, Garty M, Grossman E, Sandach A, Lewis BS, Gottlieb S, et al. Admission blood glucose level and mortality among hospitalized nondiabetic patients with heart failure. *Archives of Internal Medicine* 2006;166(15):1613-9.
- (26) Margolis J, Barron JJ, Grochulski WD. Health care resources and costs for treating peripheral artery disease in a managed care population: results from analysis of administrative claims data. *Journal of Managed Care Pharmacy: JMCP* 2005;11(9):727-34.
- (27) Morbach S, Müller E, Reike H, Risse A, Rümenapf G, Spraul M. Diabetisches Fußsyndrom: Diagnostik, Therapie, Verlaufskontrolle und Prävention des diabetischen Fußsyndroms: Evidenzbasierte Diabetes-Leitlinie DDG. Deutsche Diabetes Gesellschaft 2008.
- (28) Hammes HP, Bertram B, Bornfeld N, Danne T, Kroll D, Lemmen KD. Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle der diabetischen Retinopathie und Makulopathie: Evidenzbasierte Leitlinie DDG. 2004. Deutsche Diabetes Gesellschaft.
- (29) diabetes.de. Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2011. Stand: 2011; URL: http://www.diabetesde.org/fileadmin/users/Patientenseite/PDFs_und_TEXTE/Infomaterialia1/Gesundheitsbericht_2011_Imprimatur_20_10_2010.pdf (abgerufen am 15. Jun 2012).
- (30) Fachkommission Diabetes Sachsen (FDS). Diabetische Komplikationen. Nephropathie. 4th ed. Dresden: FDS; 2002. Stand: 2002; URL: <http://www.imib.med.tu-dresden.de/diabetes/leitlinien/Index.htm> (abgerufen am 15. Jun 2012).
- (31) Hasslacher C, Ritz E, Wahl P, Michael C. Similar risks of nephropathy in patients with type I or type II diabetes mellitus. *Nephrol Dial Transplant* 1989;4(10):859-63.
- (32) Frei U, Schober-Halstenberg H. Nierenersatztherapie in Deutschland. Bericht über Dialysebehandlung und Nierentransplantation in Deutschland. 2006/2007. 2007.

- (33) Bundesärztekammer, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, Kassenärztliche Bundesvereinigung. Neuropathie bei Diabetes im Erwachsenenalter - Nationale VersorgungsLeitlinien. Stand: 2011; URL: www.diabetes.versorgungsleitlinien.de (abgerufen am 19. Nov 2012).
- (34) Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, et al. Medical management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. A consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia* 2009;52:17-30.
- (35) Koopmanschap M. Coping with Type II diabetes: the patient's perspective. *Diabetologia* 2002;45(7):S18-S22.
- (36) Holmes J, McGill S, Kind P, Bottomley J, Gillam S, Murphy M. Health-related Quality of Life in Type 2 Diabetes (T2ARDIS-2). *Value in Health* 2000;3:47-51.
- (37) Bennett WL, Ouyang P, Wu AW, Barone BB, Stewart KJ. Fatness and fitness: how do they influence health-related quality of life in type 2 diabetes mellitus? *Health and Quality of Life Outcomes* 2008;6:110.
- (38) Williamson DA, Rejeski J, Lang W, Van Dorsten B, Fabricatore AN, Toledo K. Impact of a Weight Management Program on Health-related Quality of Life In Overweight Adults with Type 2 Diabetes. *Archives of Internal Medicine* 2009;169(2):163-71.
- (39) Koster I, von Ferber L, Hauner H. Die Kosten des Diabetes mellitus - Ergebnisse der KoDiM-Studie. 2005.
- (40) Koster I, Schubert I, Huppertz E. [Follow up of the CoDiM-Study: Cost of diabetes mellitus 2000-2009]. *Dtsch Med Wochenschr* 2012 May;137(19):1013-6.
- (41) Novartis Pharma GmbH. Kosten-Nutzwert-Analyse der Zweifach-Kombinationstherapie bestehend aus Vildagliptin und Metformin bei Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2 aus der Perspektive der Gesetzlichen Krankenversicherung - Modellbeschreibung. 2012 Dec 12.
- (42) Matthaer S, Bierwirth R, Fritsche A, Gallwitz B, Haering HU, Joost HG, et al. Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. *Diabetologie* 2011;6:131-6.
- (43) Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ (Clinical Research Ed)* 2000;321(7258):405-12.
- (44) UKPDS Study Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet* 1998 Sep 12;352(9131):837-53.
- (45) Stettler C, Allemann S, Jã¼ni P, Cull CA, Holman RR, Egger M, et al. Glycemic control and macrovascular disease in types 1 and 2 diabetes mellitus: Meta-analysis of randomized trials. *American Heart Journal* 2006;152(1):27-38.
- (46) Matthaer S, Bierwirth R, Fritsche A, Gallwitz B, Häring H-U, Joost H-G, et al. Medikamentöse antihyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 - Update der Evidenzbasierten Leitlinie der Deutschen Diabetes-Gesellschaft. *Diabetologie* 2009;4:32-64.

- (47) International Diabetes Federation. Global guideline for Typ 2 diabetes: 2005. Stand: 2005;
- (48) Matthaei S, Bierwirth R, Fritsche A, Gallwitz B, Häring H-U, Joost H-G, et al. Praxisempfehlungen der Deutschen Diabetes-Gesellschaft - Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Diabetologie 2011;6(Supplement 2):S131-S136.
- (49) Zeyfang A, Bahmann A, Wernecke J. Diabetes mellitus im Alter - DDG Praxisleitlinie. Diabetologie 2010;5(Suppl 2):S166-S171.
- (50) Bagust A, Beale S. Deteriorating beta-cell function in type 2 diabetes: a long-term model. QJM: Monthly Journal of the Association of Physicians 2003;96(4):281-8.
- (51) UKPDS Study Group. U.K. Prospective Diabetes Study 16 - overview of 6 years' therapy of type II diabetes: a progressive disease. Diabetes 1995 Nov;44:1249-58.
- (52) Curtis LH, Hammill BG, Bethel MA, Anstrom KJ, Liao L, Gottdiener JS, et al. Pancreatic beta-cell function as a predictor of cardiovascular outcomes and costs: findings from the Cardiovascular Health Study. Current Medical Research and Opinion 2008;24(1):41-50.
- (53) Del Prato S, Felton AM, Munro N, Nesto R, Zimmet P, Zinman B. Improving glucose management: ten steps to get more patients with type 2 diabetes to glycaemic goal. International Journal of Clinical Practice 2005;59(11):1345-55.
- (54) Fox KM, Gerber Pharmd RA, Bolinder B, Chen J, Kumar S. Prevalence of inadequate glycemic control among patients with type 2 diabetes in the United Kingdom general practice research database: A series of retrospective analyses of data from 1998 through 2002. Clinical Therapeutics 2006;28(3):388-95.
- (55) Yurgin N, Secnik K, Lage MJ. Antidiabetic prescriptions and glycemic control in German patients with type 2 diabetes mellitus: a retrospective database study. Clinical Therapeutics 2007;29(2):316-25.
- (56) Saydah SH, Fradkin J, Cowie CC. Poor control of risk factors for vascular disease among adults with previously diagnosed diabetes. JAMA: The Journal of the American Medical Association 2004;291(3):335-42.
- (57) Liebl A, Mata M, Eschwege E. Evaluation of risk factors for development of complications in Type II diabetes in Europe. Diabetologia 2002;45(7):S23-S28.
- (58) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Nutzenbewertung einer langfristigen normnahen Blutzuckersenkung bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 - Rapid Report. 2011 Jun 6. Report No.: IQWiG-Berichte Jahr: 2011 Nr. 87.
- (59) Brown JB, Nichols GA, Perry A. The burden of treatment failure in type 2 diabetes. Diabetes Care 2004;27(7):1535-40.
- (60) Riddle MC, Drucker DJ. Emerging therapies mimicking the effects of amylin and glucagon-like peptide 1. Diabetes Care 2006;29(2):435-49.
- (61) Bosi E, Camisasca RP, Collober C, Rochotte E, Garber AJ. Effects of Vildagliptin on Glucose Control Over 24 Weeks in Patients With Type 2 Diabetes Inadequately Controlled With Metformin. Diabetes Care 2007;30(4):890-5.

- (62) Schweizer A, Dejager S, Foley JE, Shao Q, Kothny W. Clinical experience with vildagliptin in the management of type 2 diabetes in a patient population ≥ 75 years: a pooled analysis from a database of clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2011 Jan;13(1):55-64.
- (63) Novartis. Fachinformation Galvus - Oktober 2012. 2012.
- (64) Novartis. Fachinformation Eucreas - Oktober 2012. 2012.
- (65) Sanofi Aventis. Fachinformation Amaryl - Juni 2011. 2011.
- (66) Ahmann AJ, Riddle MC. Current oral agents for type 2 diabetes. Many options, but which to choose when? *Postgraduate Medicine* 2002;111(5):32-40,43.
- (67) Del Prato S, Pulizzi N. The place of sulfonylureas in the therapy for type 2 diabetes mellitus. *Metabolism: Clinical and Experimental* 2006;55(5 Suppl 1):S20-S27.
- (68) Prato SD, LaSalle J, Matthaai S, Bailey CJ. Tailoring treatment to the individual in type 2 diabetes practical guidance from the Global Partnership for Effective Diabetes Management. *International Journal of Clinical Practice* 2010;64(3):295-304.
- (69) Bolen S, Wilson L, Vassy J, Feldman L, Yeh J, Marinopoulos S, et al. Comparative Effectiveness and Safety of Oral Diabetes Medications for Adults With Type 2 Diabetes - Full Report. 2007 Jul. Report No.: AHRQ Publication No.07-EHC010-EF.
- (70) Hermann LS, Bitzen PO, Kjellstrom T, Lindgarde F, Schersten B. Comparative efficacy of metformin and glibenclamide in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Metab* 1991 May;17(1 Pt 2):201-8.
- (71) Hermann LS, Schersten B, Bitzen PO, Kjellstrom T, Lindgarde F, Melander A. Therapeutic comparison of metformin and sulfonylurea, alone and in various combinations. A double-blind controlled study. *Diabetes Care* 1994 Oct;17(10):1100-9.
- (72) Campbell IW, Menzies DG, Chalmers J, McBain AM, Brown IR. One year comparative trial of metformin and glipizide in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab* 1994 Jul;20(4):394-400.
- (73) Kawachi I. Physical and psychological consequences of weight gain. *The Journal of Clinical Psychiatry* 1999;60 Suppl 21:5-9.
- (74) Matthews DR, Dejager S, Ahren B, Fonseca V, Ferrannini E, Couturier A, et al. Vildagliptin add-on to metformin produces similar efficacy and reduced hypoglycaemic risk compared with glimepiride, with no weight gain: results from a 2-year study. *Diabetes Obes Metab* 2010 Sep;12(9):780-9.
- (75) Cryer PE, Davis SN, Shamoon H. Hypoglycemia in diabetes. *Diabetes Care* 2003 Jun;26(6):1902-12.
- (76) Barnett AH. Avoiding hypoglycaemia while achieving good glycaemic control in type 2 diabetes through optimal use of oral agent therapy. *Curr Med Res Opin* 2010 Jun;26(6):1333-42.
- (77) McCoy RG, Van Houten HK, Ziegenfuss JY, Shah ND, Wermers RA, Smith SA. Increased mortality of patients with diabetes reporting severe hypoglycemia. *Diabetes Care* 2012 Sep;35(9):1897-901.

- (78) Whitmer RA, Karter AJ, Yaffe K, Quesenberry CP, Jr., Selby JV. Hypoglycemic episodes and risk of dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2009 Apr 15;301(15):1565-72.
- (79) Foley JE, Jordan J. Weight neutrality with the DPP-4 inhibitor, vildagliptin: Mechanistic basis and clinical experience. *Vasc Health Risk Manag* 2010;6:541-8.
- (80) McEwan P, Evans M, Kan H, Bergenheim K. Understanding the inter-relationship between improved glycaemic control, hypoglycaemia and weight change within a long-term economic model. *Diabetes Obes Metab* 2010 May;12(5):431-6.
- (81) Songer TJ, Dorsey RR. High risk characteristics for motor vehicle crashes in persons with diabetes by age. *Annu Proc Assoc Adv Automot Med* 2006;50:335-351.:335-51.
- (82) Signorovitch JE, Macaulay D, Diener M, Yan Y, Wu EQ, Gruenberger JB, et al. Hypoglycaemia and accident risk in people with type 2 diabetes mellitus treated with non-insulin antidiabetes drugs. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2013 Apr 1;15(4):335-41.
- (83) Brod M, Christensen T, Thomsen TL, Bushnell DM. The impact of non-severe hypoglycemic events on work productivity and diabetes management. *Value in Health: The Journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research* 2011;14(5):665-71.
- (84) Doerfler, H., Haslbeck M. Diabetes mellitus. In: Doerfler H, Eisenmenter W, Lippert, H.-D., Wandl U, editors. *Medizinische Gutachten*. Springer; 2008.
- (85) Cox D, Gonder-Frederick L, McCall A, Kovatchev B, Clarke W. The effects of glucose fluctuation on cognitive function and QOL: the functional costs of hypoglycaemia and hyperglycaemia among adults with type 1 or type 2 diabetes. *International Journal of Clinical Practice Supplement* 2002;(129):20-6.
- (86) Brod M, Wolden M, Christensen T, Bushnell DM. A nine country study of the burden of non-severe nocturnal hypoglycaemic events on diabetes management and daily function. *Diabetes Obes Metab* 2013 Feb 1;n/a.
- (87) Hammer M, Lammert M, Mejias SM, Kern W, Frier BM. Costs of managing severe hypoglycaemia in three European countries. *J Med Econ* 2009;12(4):281-90.
- (88) Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *The New England Journal of Medicine* 2008;358(24):2560-72.
- (89) Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff J, Bigger JT, Buse JB, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *The New England Journal of Medicine* 2008;358(24):2545-59.
- (90) Lammert M, Hammer M, Frier BM. Management of severe hypoglycaemia: cultural similarities, differences and resource consumption in three European countries. *Journal of Medical Economics* 2009;12(4):269-80.
- (91) Lundkvist J, Berne C, Bolinder B, Joensson L. The economic and quality of life impact of hypoglycemia. *The European Journal of Health Economics: HEPAC: Health Economics in Prevention and Care* 2005;6(3):197-202.

- (92) Schweizer A, Dejager S, Foley JE, Kothny W. Assessing the general safety and tolerability of vildagliptin: value of pooled analyses from a large safety database versus evaluation of individual studies. *Vasc Health Risk Manag* 2011;7:49-57.
- (93) Rosenstock J, Fitchet M. Vildagliptin: clinical trials programme in monotherapy and combination therapy for type 2 diabetes. *Int J Clin Pract Suppl* 2008 Mar;(159):15-23.
- (94) Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in Anlage IV: Therapiehinweis zu Gliptinen bzw. DPP-4 Inhibitoren. Stand: 2010 December 7; URL: <http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1270/2010-12-07-AM-RL4-SN-Gliptine.pdf> (abgerufen am 19. Jun 2012).
- (95) Goldman-Levine JD. Beyond metformin: initiating combination therapy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Pharmacotherapy* 2011 Dec;31(12 Suppl):44S-53S.
- (96) Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 2012 Jun;55(6):1577-96.
- (97) Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale Versorgungsleitlinie - Therapieplanung bei Typ-2-Diabetes - Langfassung - Konsultationsfassung. Stand: 2012 August 29; URL: http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2_therapieplanung/pdf/nvl-dm-therapie-lang-konsultation.pdf (abgerufen am 19. Nov 2012).
- (98) Bolen S, Feldman L, Vassy J, Wilson L, Yeh HC, Marinopoulos S, et al. Systematic review: comparative effectiveness and safety of oral medications for type 2 diabetes mellitus. *Annals of Internal Medicine* 2007;147(6):386-99.
- (99) Bodmer M, Meier C, Krahenbuhl S, Jick SS, Meier CR. Metformin, sulfonylureas, or other antidiabetes drugs and the risk of lactic acidosis or hypoglycemia: a nested case-control analysis. *Diabetes Care* 2008 Nov;31(11):2086-91.
- (100) Abaira C, Duckworth WC, Moritz T. Glycaemic separation and risk factor control in the Veterans Affairs Diabetes Trial: an interim report. *Diabetes, Obesity & Metabolism* 2009;11(2):150-6.
- (101) Bell DS. Do sulfonylurea drugs increase the risk of cardiac events? *CMAJ* 2006 Jan 17;174(2):185-6.
- (102) Simpson SH, Majumdar SR, Tsuyuki RT, Eurich DT, Johnson JA. Dose-response relation between sulfonylurea drugs and mortality in type 2 diabetes mellitus: a population-based cohort study. *CMAJ* 2006 Jan 17;174(2):169-74.
- (103) Corrao G, Romio SA, Zambon A, Merlino L, Bosi E, Scavini M. Multiple outcomes associated with the use of metformin and sulphonylureas in type 2 diabetes: a population-based cohort study in Italy. *Eur J Clin Pharmacol* 2011 Mar;67(3):289-99.

- (104) Jorgensen CH, Gislason GH, Andersson C, Ahlehoff O, Charlott M, Schramm TK, et al. Effects of oral glucose-lowering drugs on long term outcomes in patients with diabetes mellitus following myocardial infarction not treated with emergent percutaneous coronary intervention--a retrospective nationwide cohort study. *Cardiovasc Diabetol* 2010;9:54.
- (105) Andersson C, Olesen JB, Hansen PR, Weeke P, Norgaard ML, Jorgensen CH, et al. Metformin treatment is associated with a low risk of mortality in diabetic patients with heart failure: a retrospective nationwide cohort study. *Diabetologia* 2010 Dec;53(12):2546-53.
- (106) Tzoulaki I, Molokhia M, Curcin V, Little MP, Millett CJ, Ng A, et al. Risk of cardiovascular disease and all cause mortality among patients with type 2 diabetes prescribed oral antidiabetes drugs: retrospective cohort study using UK general practice research database. *BMJ* 2009;339:b4731.
- (107) Azoulay L, Schneider-Lindner V, Dell'aniello S, Schiffrin A, Suissa S. Combination therapy with sulfonylureas and metformin and the prevention of death in type 2 diabetes: a nested case-control study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2010 Apr;19(4):335-42.
- (108) Evans JM, Ogston SA, Emslie-Smith A, Morris AD. Risk of mortality and adverse cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: a comparison of patients treated with sulfonylureas and metformin. *Diabetologia* 2006 May;49(5):930-6.
- (109) Rao AD, Kuhadiya N, Reynolds K, Fonseca VA. Is the combination of sulfonylureas and metformin associated with an increased risk of cardiovascular disease or all-cause mortality?: a meta-analysis of observational studies. *Diabetes Care* 2008 Aug;31(8):1672-8.
- (110) Schramm TK, Gislason GH, Vaag A, Rasmussen JN, Folke F, Hansen ML, et al. Mortality and cardiovascular risk associated with different insulin secretagogues compared with metformin in type 2 diabetes, with or without a previous myocardial infarction: a nationwide study. *Eur Heart J* 2011 Aug;32(15):1900-8.
- (111) Pantalone KM, Kattan MW, Yu C, Wells BJ, Arrigain S, Jain A, et al. Increase in overall mortality risk in patients with type 2 diabetes receiving glipizide, glyburide or glimepiride monotherapy versus metformin: a retrospective analysis. *Diabetes Obes Metab* 2012 Apr 6.
- (112) Bowker SL, Majumdar SR, Veugelers P, Johnson JA. Increased cancer-related mortality for patients with type 2 diabetes who use sulfonylureas or insulin: Response to Farooki and Schneider. *Diabetes Care* 2006 Aug;29(8):1990-1.
- (113) Bowker SL, Yasui Y, Veugelers P, Johnson JA. Glucose-lowering agents and cancer mortality rates in type 2 diabetes: assessing effects of time-varying exposure. *Diabetologia* 2010 Aug;53(8):1631-7.
- (114) Bodmer M, Becker C, Meier C, Jick SS, Meier CR. Use of antidiabetic agents and the risk of pancreatic cancer: a case-control analysis. *Am J Gastroenterol* 2012 Apr;107(4):620-6.
- (115) Gallwitz B, Rosenstock J, Rauch T, Bhattacharya S, Patel S, von EM, et al. 2-year efficacy and safety of linagliptin compared with glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet* 2012 Jun 27.
- (116) Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale VersorgungsLeitlinieTherapie des Typ-2-Diabetes - Kurzfassung. Stand: 2013 March 13; URL:

- http://www.etracker.de/lnkcnt.php?et=WmgYP3&url=http://versorgungsleitlinien.de/the-men/diabetes2/dm2_therapie/pdf/nvl-t2d-therapie-kurz-1.0.pdf&lnkname=nvl_therapie_kurz
- (117) Kostev K, Gruenberger J, Bader G, Dworak M, Rathmann W, Giani G. Incidence of hypoglycemia in type 2 diabetes patients treated with DPP-4 inhibitors and sulfonylureas in primary care practices in Germany: a retrospective database analysis. 2012.
- (118) Kostev K, Gruenberger J, Bader G, Dworak M, Rathmann W, Giani G. Persistence of treatment with DPP-4 inhibitors and sulfonylureas in primary care practices in Germany and France: a retrospective database analysis. 2012.
- (119) Kostev K, Gruenberger J, Bader G, Dworak M, Rathmann W, Giani G. Incidence of cardiovascular events in type 2 diabetes patients treated with DPP-4 inhibitors and sulfonylureas in primary care practices in Germany and the UK: a retrospective database analysis. 2012.
- (120) Rathmann W, Kostev K, Gruenberger JM, Dworak, M., Bader G, et al. Treatment persistence, hypoglycemia, and clinical outcomes in type 2 diabetes patients with DPP-4 inhibitors and sulfonylureas: A primary care database analysis. *Diabetes Obes Metab* 2012;doi: 10.1111/j.1463-1326.2012.01674.x.
- (121) Schweizer A, Dejager S, Foley JE, Couturier A, Ligueros-Saylan M, Kothny W. Assessing the cardio-cerebrovascular safety of vildagliptin: meta-analysis of adjudicated events from a large Phase III type 2 diabetes population. *Diabetes Obes Metab* 2010 Jun;12(6):485-94.
- (122) FDA. Guidance for Industry: Diabetes Mellitus - Evaluating Cardiovascular Risk in New Antidiabetic therapies to treat type 2 Diabetes. Stand: 2008 December; URL: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM071627.pdf> (abgerufen am 22. Oct 2012).
- (123) Monami M, Ahren B, Dicembrini I, Mannucci E. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and cardiovascular risk: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2013 Feb;15(2):112-20.
- (124) van Poppel PC, Netea MG, Smits P, Tack CJ. Vildagliptin improves endothelium-dependent vasodilatation in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2011 Sep;34(9):2072-7.
- (125) Morris AD. Addressing dosing frequency in diabetes: a simple approach to improving adherence to therapy and clinical outcomes. *The Diabetes Educator* 2003;29(3):440-53.
- (126) American Diabetes Association. Third-party reimbursement for diabetes care, self-management education, and supplies. *Diabetes Care* 2006;29 Suppl 1:S68-S69.
- (127) Guillausseau PJ. Impact of compliance with oral antihyperglycemic agents on health outcomes in type 2 diabetes mellitus: a focus on frequency of administration. *Treatments in Endocrinology* 2005;4(3):167-75.
- (128) Boccuzzi SJ, Wogen J, Fox J, Sung JC, Shah AB, Kim J. Utilization of oral hypoglycemic agents in a drug-insured U.S. population. *Diabetes Care* 2001;24(8):1411-5.
- (129) Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *The New England Journal of Medicine* 2005;353(5):487-97.

- (130) Rozenfeld Y, Hunt JS, Plauschinat C, Wong KS. Oral antidiabetic medication adherence and glycemic control in managed care. *The American Journal of Managed Care* 2008;14(2):71-5.
- (131) Balkrishnan R, Rajagopalan R, Camacho FT, Huston SA, Murray FT, Anderson RT. Predictors of medication adherence and associated health care costs in an older population with type 2 diabetes mellitus: a longitudinal cohort study. *Clinical Therapeutics* 2003;25(11):2958-71.
- (132) Rubin RR. Adherence to pharmacologic therapy in patients with type 2 diabetes mellitus. *The American Journal of Medicine* 2005;118 Suppl 5A:27S-34S.
- (133) Zimmerman BR. Sulfonylureas. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 1997;26(3):511-22.
- (134) Tamir O, Wainstein J, Raz I, Shemer J, Heymann A. Quality of life and patient-perceived difficulties in the treatment of type 2 diabetes. *Rev Diabet Stud* 2012;9(1):46-54.
- (135) Hader C, Beischer W, Braun A, Dreyer M, Friedl A, Fuesgen I, et al. Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Alter Evidenzbasierte Diabetes-Leitlinie der Deutschen Diabetes-Gesellschaft (DDG) und der Deutschen Gesellschaft fuer Geriatrie. *Diabetes und Stoffwechsel* 2004;13:31-56.
- (136) Schweizer A, Dejager S, Bosi E. Comparison of vildagliptin and metformin monotherapy in elderly patients with type 2 diabetes: a 24-week, double-blind, randomized trial. *Diabetes, Obesity & Metabolism* 2009;11(8):804-12.
- (137) Novartis. A multi-center, randomized, double-blind, placebocontrolled study to evaluate the efficacy and safety of 24 weeks treatment with vildagliptin in type 2 diabetes mellitus patients . 70 years (drug-naive or inadequately controlled on oral agents) (LAF237A23150) - Clinical Study Report. 2012 Aug 23.
- (138) He YL, Serra D, Wang Y, Campestrini J, Riviere GJ, Deacon CF, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of vildagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus. *Clinical Pharmacokinetics* 2007;46(7):577-88.
- (139) He H, Tran P, Yin H, Smith H, Batard Y, Wang L, et al. Absorption, Metabolism, and Excretion of [14C]Vildagliptin, a Novel Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitor, in Humans. *Drug Metabolism and Disposition* 2009;37(3):536-44.
- (140) Ahrén B, Foley JE, Bosi E. Clinical evidence and mechanistic basis for vildagliptin's action when added to metformin. *Diabetes Obes Metab* 2011 Mar;13(3):193-203.
- (141) Monami M, Iacomelli I, Marchionni N, Mannucci E. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases* 2010 May;20(4):224-35.
- (142) Monami M, Lamanna C, Desideri CM, Mannucci E. DPP-4 inhibitors and lipids: systematic review and meta-analysis. *Adv Ther* 2012 Jan;29(1):14-25.
- (143) Baetta R, Corsini A. Pharmacology of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: similarities and differences. *Drugs* 2011;71(11):1441-67.

- (144) Matikainen N, Manttari S, Schweizer A, Ulvestad A, Mills D, Dunning BE, et al. Vildagliptin therapy reduces postprandial intestinal triglyceride-rich lipoprotein particles in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2006;49(9):2049-57.
- (145) American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2012. *Diabetes Care* 2012 Jan;35 Suppl 1:S11-63.:S11-S63.
- (146) Haeussler B, Klein S, Hagenmeyer EG. Weißbuch Diabetes in Deutschland. Bestandsaufnahme und Zukunftsperspektiven. Georg Thieme Verlag; 2010.
- (147) Thefeld W. [Prevalence of diabetes mellitus in the adult German population]. *Gesundheitswesen* 1999;61 Spec No:S85-S89.
- (148) Burger M, Tiemann F. [Diabetes mellitus in Germany. Review of the situation according to the 2003 Telephone Health Survey]. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz* 2005;48(11):1242-9.
- (149) Hauner H, Koster I, Schubert I. Trends in der Praevalenz und ambulanten Versorgung von Menschen mit Diabetes mellitus: Eine Analyse der Versichertenstichprobe AOK Hessen/KV Hessen im Zeitraum von 1998 bis 2004. *Deutsches Ärzteblatt* 2007;104(41):A-2469/C.
- (150) Icks A, Rathmann W, Rosenbauer J, Giani G. Gesundheitsberichterstattung des Bundes, Diabetes mellitus. Robert Koch Institut, editor. 24. 2005. Robert Koch Institut.
- (151) Helmert U, Janka H, Strube H. Epidemiologische Befunde zur Haeufigkeit des Diabetes mellitus in der Bundesrepublik Deutschland 1984 bis 1991. *Diabetes und Stoffwechsel* 1994;3:271-7.
- (152) Hauner H, von Ferber L, Koster I. Schaetzung der Diabeteshaeufigkeit in der Bundesrepublik Deutschland anhand von Krankenkassendaten. *Dtsch Med Wochenschr* 1992;117:645-50.
- (153) Ratzmann KP. Eine Analyse von alters- und geschlechtsspezifischer Diabetesprävalenz sowie Behandlungsart: Die Berlin-Studie. *Akt Endokr Stoffw* 1991;12(4):220-3.
- (154) Stock SAK, Redaelli M, Wendland G, Civello D, Lauterbach KW. Diabetes--prevalence and cost of illness in Germany: a study evaluating data from the statutory health insurance in Germany. *Diabetic Medicine: A Journal of the British Diabetic Association* 2005;23(3):299-305.
- (155) Robert Koch Institut. Daten und Fakten: Ergebnisse der Studie "Gesundheit in Deutschland aktuell 2009". Robert Koch-Institut, Berlin; 2011.
- (156) Robert Koch Institut. Diabetes mellitus in Deutschland. Zahlen und Trends aus der Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Robert Koch-Institut, Berlin; 2011.
- (157) International Diabetes Federation. Diabetes Atlas 2009. 2009.
- (158) Diabetes-Gesellschaft D. Stellungnahme der AG Epidemiologie der Deutschen Diabetes-Gesellschaft zum IDF Diabetes Atlas: Wie haeufig ist Typ 2-Diabetes in Deutschland? 2011.
- (159) International Diabetes Federation. Diabetes Atlas 2011. International Diabetes Federation: 2011.
- (160) Robert Koch Institut. DEGS - Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland, Projektbeschreibung. Robert Koch-Institut, Berlin; 2009.

- (161) Kurth BM. Erste Ergebnisse aus der "Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland" (DEGS). Bundesgesundheitsblatt 2012;(55):980-90.
- (162) IMS HEALTH GmbH & Co.OHG. Typ 2 Diabetiker - Therapiesegmente. 2012 Nov 22.
- (163) Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln. Stand: 2012; URL: http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_120903.pdf (abgerufen am 19. Nov 2012).
- (164) Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsstand. Stand: 2012; URL: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Bevoelkerungsstand.html> (abgerufen am 9. Jul 2012).
- (165) Rathmann W, Meisinger C. Wie häufig ist Typ-2-Diabetes in Deutschland? Der Diabetologe 2010;6(3):170-6.
- (166) International Diabetes Federation. IDFAAtlas - 5th Edition - Detailed Estimates. Stand: 2012; URL: <http://www.idf.org/diabetesatlas/5e/detailed-data-and-interactive-map> (abgerufen am 19. Nov 2012).

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen (z. B. Zyklen, Episoden) pro Patient pro Jahr an (bei kontinuierlicher Behandlung ist in der Spalte „Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr“ „kontinuierlich“ anzugeben). Geben Sie jeweils auch die Behandlungsdauer in Tagen an (bei kontinuierlicher Behandlung: 365 Tage bei täglicher Behandlung, 182 bei zweitäglicher Behandlung etc.; sonst Angabe als Mittelwert und Spannweite) an. Fügen Sie für jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-13: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)
Anwendungsgebiet A1)				
Zweifach-Kombinationstherapie Vildagliptin 50 mg / Metformin 850 mg – 1.000 mg 2x täglich	Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 im Anwendungsgebiet A1) ^a	kontinuierlich	kontinuierlich	365 Tage bei täglicher Behandlung
Glimepirid ^d 1 mg-6 mg 1x täglich Metformin ^e 1 g 1-3x täglich	Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 im Anwendungsgebiet A1) ^a	kontinuierlich	kontinuierlich	365 Tage bei täglicher Behandlung
Anwendungsgebiet A2): Kombinationstherapie mit Insulin				
Dreifach-Kombinationstherapie mit Insulin (Vildagliptin 50 mg / Metformin 850 mg – 1.000 mg) 2x täglich NPH-Insulin human ^f 35 I.E.-70 I.E. 1-2x täglich	Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 im Anwendungsgebiet A2) ^b	kontinuierlich	kontinuierlich	365 Tage bei täglicher Behandlung
NPH-Insulin human ^f 35 I.E.-70 I.E. 1-2x täglich	Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 im Anwendungsgebiet	kontinuierlich	kontinuierlich	365 Tage bei täglicher Behandlung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)
Metformin ^c 1 g 1-3x täglich	A2) ^b			
Anwendungsgebiet A3): Kombinationstherapie mit Sulfonylharnstoff				
Dreifach-Kombinationstherapie mit SU Vildagliptin 50 mg / Metformin 850 mg – 1.000 mg) 2x täglich Glimepirid ^d 1 mg-6 mg 1x täglich	Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 im Anwendungsgebiet A3) ^c	kontinuierlich	kontinuierlich	365 Tage bei täglicher Behandlung
NPH-Insulin human ^f 35 I.E.-70 I.E. 1-2x täglich Metformin ^e 1 g 1-3x täglich	Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 im Anwendungsgebiet A3) ^c	kontinuierlich	kontinuierlich	365 Tage bei täglicher Behandlung

a: Eucreas[®], Icandra[®], Zomarist[®] als Zweifach-Kombinationstherapie (Vildagliptin/Metformin) bei Patienten, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit der maximal verträglichen Dosis von Metformin alleine unzureichend eingestellt ist oder die bereits mit einer Kombination aus Vildagliptin und Metformin in separaten Tabletten behandelt werden.

b: Eucreas[®], Icandra[®], Zomarist[®] als Dreifach-Kombinationstherapie mit Insulin (Vildagliptin/Metformin + Insulin) zusätzlich zu Diät und Bewegung indiziert, um die glykämische Kontrolle bei Patienten zu verbessern, wenn eine stabile Insulindosis und Metformin allein zu keiner adäquaten glykämischen Kontrolle führen.

c: Eucreas[®], Icandra[®], Zomarist[®] als Dreifach-Kombinationstherapie mit einem Sulfonylharnstoff (Vildagliptin/Metformin + SU) zusätzlich zu Diät und Bewegung bei Patienten, die mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff nicht ausreichend eingestellt werden können.

d: Glimepirid (Amaryl[®]) zugelassen zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2, wenn eine Diät, körperliche Aktivität und Gewichtsreduktion allein nicht ausreichen

e: Metformin (Glucophage[®]) zugelassen zur Therapie des Diabetes mellitus Typ 2, insbesondere bei übergewichtigen Patienten, bei denen allein durch Diät und körperliche Betätigung keine ausreichende Einstellung des Blutzuckerspiegels erreicht wurde

f: Huminsulin[®] Basal zugelassen zur Behandlung von Patienten mit Diabetes mellitus, die Insulin für die Aufrechterhaltung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)
einer normalen Glukosehomöostase benötigen. Insuman [®] Basal zugelassen zur Behandlung des Diabetes mellitus, sofern Insulin erforderlich ist. Protaphane [®] zugelassen zur Behandlung des Diabetes mellitus.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben zum Behandlungsmodus des zu bewertenden Arzneimittels und der entsprechenden zweckmäßigen Vergleichstherapien in den Anwendungsgebieten A1) bis A3) wurden den jeweiligen Fachinformationen entnommen (1-6). Stellvertretend für den Wirkstoff Glimperid wird hierbei auf die Fachinformation von Amaryl[®] zurückgegriffen. Für den Wirkstoff Metformin wird stellvertretend die Fachinformation von Glucophage[®] herangezogen. Für humanes NPH-Insulin wird zu den Fachinformationen von Huminsulin[®] Basal, Insuman[®] Basal sowie Protaphane[®] Bezug genommen. Detaillierte Begründungen erfolgen zur besseren Übersichtlichkeit getrennt für die drei Anwendungsgebiete.

Hinweis: Bei der Angabe der Behandlungsdauer wird auf die Berücksichtigung von Schaltjahren verzichtet, sodass hier und im Folgenden bei der Berechnung der Jahrestherapiekosten von 365 Tagen pro Jahr ausgegangen wird.

3.3.1.1 Anwendungsgebiet A1

- **Zu bewertendes Arzneimittel**

Die Dosierung der antihyperglykämischen Therapie mit Vildagliptin/Metformin sollte individualisiert auf Basis des gegenwärtigen Therapieregimes, der Wirksamkeit und Verträglichkeit für den Patienten erfolgen, ohne die empfohlene Tageshöchstdosis von 100 mg Vildagliptin zu überschreiten. Die Therapie mit Vildagliptin/Metformin kann entweder mit der 50 mg/850 mg oder der 50 mg/1000 mg Tablettenstärke zweimal täglich begonnen werden, wobei eine Tablette morgens und die andere abends eingenommen werden sollte.

- Patienten, die mit der für sie maximal verträglichen Dosis einer Metformin-Monotherapie nicht adäquat eingestellt sind: Die Startdosis von Vildagliptin/Metformin sollte Vildagliptin 50 mg zweimal täglich (100 mg Tagesdosis) und die bisher eingenommene Dosis von Metformin beinhalten.

- Patienten, die von der Einnahme von Vildagliptin und Metformin als separate Tabletten umgestellt werden: Vildagliptin/Metformin sollte mit der Dosierung von Vildagliptin und Metformin initiiert werden, wie sie auch bisher eingenommen wurde.

Die Behandlung sollte kontinuierlich bei täglicher Gabe erfolgen.

- **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Gemäß Fachinformation von Amaryl[®] richtet sich die Dosierung von Glimperid nach den Ergebnissen der regelmäßig während der Diabetesbehandlung durchzuführenden Kontrollen der Blut- und Harnzuckerbestimmungen. Die Anfangsdosis für Glimperid beträgt 1 mg pro Tag. Bei ausreichender Stoffwechseleinstellung sollte diese Dosierung in der Therapie beibehalten werden. Bei nicht zufriedenstellender Einstellung des Stoffwechsels sollte die Dosis schrittweise entsprechend der glykämischen Situation erhöht werden, wobei die Einhaltung von 1-2 Wochenintervallen auf 2 mg, 3 mg oder 4 mg Glimperid pro Tag empfohlen wird. Die empfohlene Maximaldosis beträgt 6 mg Glimperid pro Tag. Aufgrund der individuellen Dosierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie je nach Stoffwechseleinstellung des Patienten wird die tägliche Dosierung von Glimperid mit 1 bis 6 mg angegeben.

Entsprechend der Fachinformation von Glucophage[®] besteht die Initialdosis von Metformin aus der 2 oder 3x täglichen Gabe von 500 mg oder 850 mg Metforminhydrochlorid, die nach 10 bis 15 Tagen in Abhängigkeit von den Messungen des Blutzuckerspiegels angepasst werden sollte. Eine empfohlene Tagesdosis von Metformin gemäß Fachinformation existiert daher nicht. Die maximale empfohlene Tagesdosis beträgt 3 g Metforminhydrochlorid, verteilt auf drei Einnahmen. Eine Dosierung von 2 g Metformin ist aus medizinischer Sicht sinnvoll und üblich, da eine Erhöhung der Metformindosis von 2 g pro Tag auf 3 g pro Tag nur eine weitere 5 %-ige Senkung des Nüchternblutzuckers bringt, während die Inzidenz der gastrointestinalen Nebenwirkungen signifikant ansteigt (7). Aufgrund der individuellen Dosierung je nach Stoffwechseleinstellung des Patienten wird die Dosis von Metformin mit 1 g bei 1-3 x täglicher Einnahme angegeben.

Die Behandlung mit der oralen Zweifach-Kombinationstherapie im Anwendungsgebiet A1), bestehend aus Glimperid und Metformin, sollte kontinuierlich bei täglicher Gabe erfolgen.

3.3.1.2 Anwendungsgebiet A2

- **Zu bewertendes Arzneimittel**

Die Dosierung der antihyperglykämischen Therapie mit Vildagliptin/Metformin sollte individualisiert auf Basis des gegenwärtigen Therapieregimes, der Wirksamkeit und Verträglichkeit für den Patienten erfolgen, ohne die empfohlene Tageshöchstdosis von 100 mg Vildagliptin zu überschreiten. Die Therapie mit Vildagliptin/Metformin kann entweder mit der 50 mg/850 mg oder der 50 mg/1000 mg Tablettenstärke zweimal täglich begonnen werden, wobei eine Tablette morgens und die andere abends eingenommen werden sollte.

Patienten, die mit einer Zweifach-Kombinationstherapie mit Insulin und der maximal verträglichen Dosis von Metformin nicht ausreichend eingestellt sind: Die Dosierung von Vildagliptin/Metformin sollte Vildagliptin 50 mg zweimal täglich (100 mg Tagesdosis) und eine Dosis von Metformin ähnlich der bisher eingenommenen Dosis beinhalten.

Die Tagesdosis von NPH-Insulin human richtet sich nach der individuellen und angestrebten Stoffwechseleinstellung des Patienten.

- Entsprechend der Fachinformation von *Huminsulin[®] Basal* wird die Dosierung vom Arzt entsprechend den Bedürfnissen des Patienten festgesetzt, sodass das Therapieschema eines Patienten auf der individuellen Stoffwechselsituation basieren sollte.
- Gemäß der Fachinformation von *Insuman[®] Basal* sind die angestrebten Blutglukosespiegel, die zu verwendenden Insulinzubereitungen und das Insulindosierschema (Menge und Applikationszeitpunkte) individuell festzulegen und auf die Ernährung des Patienten, seine körperliche Aktivität und seine Lebensweise abzustimmen. Es gibt keine festen Regeln für das Insulindosierschema.
- Laut Fachinformation von *Protaphane[®]* wird die Dosierung individuell gemäß dem Bedarf des Patienten bestimmt.

Aufgrund der individuellen Dosierung von NPH-Insulin human je nach Stoffwechseleinstellung des Patienten wird die Dosis mit 0,5 I.E./kg bis 1 I.E./kg Körpergewicht/Tag (Basis: ein Körpergewicht von 70 kg) angegeben (8).

Die Behandlung mit der Dreifach-Kombinationstherapie im Anwendungsgebiet A2), bestehend aus *Eucreas[®]*, *Icandra[®]* bzw. *Zomarist[®]* (Vildagliptin 50 mg / Metformin 850 mg – 1.000 mg) und NPH-Insulin human, sollte kontinuierlich bei täglicher Gabe erfolgen.

-

- **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Die Tagesdosis von NPH-Insulin human richtet sich nach der individuellen und angestrebten Stoffwechseleinstellung des Patienten.

- Entsprechend der Fachinformation von *Huminsulin*[®] *Basal* wird die Dosierung vom Arzt entsprechend den Bedürfnissen des Patienten festgesetzt, sodass das Therapieschema eines Patienten auf der individuellen Stoffwechselsituation basieren sollte.
- Gemäß der Fachinformation von *Insuman*[®] *Basal* sind die angestrebten Blutglukosespiegel, die zu verwendenden Insulinzubereitungen und das Insulindosierschema (Menge und Applikationszeitpunkte) individuell festzulegen und auf die Ernährung des Patienten, seine körperliche Aktivität und seine Lebensweise abzustimmen. Es gibt keine festen Regeln für das Insulindosierschema.
- Laut Fachinformation von *Protaphane*[®] wird die Dosierung individuell gemäß dem Bedarf des Patienten bestimmt.

Aufgrund der individuellen Dosierung von NPH-Insulin human je nach Stoffwechseleinstellung des Patienten wird die Dosis mit 0,5 I.E./kg bis 1 I.E./kg Körpergewicht/Tag (Basis: ein Körpergewicht von 70 kg) angegeben (8).

Entsprechend der Fachinformation von *Glucophage*[®] besteht die Initialdosis von Metformin aus der 2 oder 3x täglichen Gabe von 500 mg oder 850 mg Metforminhydrochlorid, die nach 10 bis 15 Tagen in Abhängigkeit von den Messungen des Blutzuckerspiegels angepasst werden sollte. Eine empfohlene Tagesdosis von Metformin gemäß Fachinformation existiert daher nicht. Die maximale empfohlene Tagesdosis beträgt 3 g Metforminhydrochlorid, verteilt auf drei Einnahmen. Eine Dosierung von 2 g Metformin ist aus medizinischer Sicht sinnvoll und üblich, da eine Erhöhung der Metformindosis von 2 g pro Tag auf 3 g pro Tag nur eine weitere 5 %-ige Senkung des Nüchternblutzuckers bringt, während die Inzidenz der gastrointestinalen Nebenwirkungen signifikant ansteigt (7). Aufgrund der individuellen Dosierung je nach Stoffwechseleinstellung des Patienten wird die Dosis von Metformin mit 1 g bei 1-3 x täglicher Einnahme angegeben.

Die Behandlung mit der Kombinationstherapie im Anwendungsgebiet A2), bestehend aus NPH-Insulin human und Metformin, sollte kontinuierlich bei täglicher Gabe erfolgen.

3.3.1.3 Anwendungsgebiet A3

- **Zu bewertendes Arzneimittel**

Die Dosierung der antihyperglykämischen Therapie mit Vildagliptin/Metformin sollte individualisiert auf Basis des gegenwärtigen Therapieregimes, der Wirksamkeit und Verträglichkeit für den Patienten erfolgen, ohne die empfohlene Tageshöchstdosis von 100 mg Vildagliptin zu überschreiten. Die Therapie mit Vildagliptin/Metformin kann entweder mit der 50 mg/850 mg oder der 50 mg/1000 mg Tablettenstärke zweimal täglich begonnen werden, wobei eine Tablette morgens und die andere abends eingenommen werden sollte.

Patienten, die mit einer Zweifachkombination aus Metformin und einem Sulfonylharnstoff nicht ausreichend eingestellt sind: Die Dosierung von Vildagliptin/Metformin sollte Vildagliptin 50 mg zweimal täglich (100 mg Tagesdosis) und eine Dosis von Metformin ähnlich der bisher eingenommenen Dosis beinhalten. Bei Kombination von Vildagliptin/Metformin mit einem Sulfonylharnstoff kann eine niedrigere Dosierung des Sulfonylharnstoffs in Betracht gezogen werden, um das Risiko von Hypoglykämien zu reduzieren.

Gemäß Fachinformation von Amaryl[®] richtet sich die Dosierung von Glimperid nach den Ergebnissen der regelmäßig während der Diabetesbehandlung durchzuführenden Kontrollen der Blut- und Harnzuckerbestimmungen. Die Anfangsdosis für Glimperid beträgt 1 mg pro Tag. Bei ausreichender Stoffwechseleinstellung sollte diese Dosierung in der Therapie beibehalten werden. Bei nicht zufriedenstellender Einstellung des Stoffwechsels sollte die Dosis schrittweise entsprechend der glykämischen Situation erhöht werden, wobei die Einhaltung von 1-2 Wochenintervallen auf 2 mg, 3 mg oder 4 mg Glimperid pro Tag empfohlen wird. Die empfohlene Maximaldosis beträgt 6 mg Glimperid pro Tag. Aufgrund der individuellen Dosierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie je nach Stoffwechseleinstellung des Patienten wird die Dosierung von Glimperid mit 1 bis 6 mg angegeben.

Die Behandlung mit der oralen Dreifach-Kombinationstherapie im Anwendungsgebiet A3), bestehend aus Eucreas[®], Icandra[®] bzw. Zomarist[®] (Vildagliptin 50 mg / Metformin 850 mg – 1.000 mg) und Glimperid, sollte kontinuierlich bei täglicher Gabe erfolgen.

- **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Die Tagesdosis von NPH-Insulin human richtet sich nach der individuellen und angestrebten Stoffwechseleinstellung des Patienten.

- Entsprechend der Fachinformation von *Huminsulin[®] Basal* wird die Dosierung vom Arzt entsprechend den Bedürfnissen des Patienten festgesetzt, sodass das Therapieschema eines Patienten auf der individuellen Stoffwechselsituation basieren sollte.

- Gemäß der Fachinformation von *Insuman*[®] *Basal* sind die angestrebten Blutglukosespiegel, die zu verwendenden Insulinzubereitungen und das Insulindosierschema (Menge und Applikationszeitpunkte) individuell festzulegen und auf die Ernährung des Patienten, seine körperliche Aktivität und seine Lebensweise abzustimmen. Es gibt keine festen Regeln für das Insulindosierschema.
- Laut Fachinformation von *Protaphane*[®] wird die Dosierung individuell gemäß dem Bedarf des Patienten bestimmt.

Aufgrund der individuellen Dosierung von NPH-Insulin human je nach Stoffwechseleinstellung des Patienten wird die Dosis mit durchschnittlich 0,5 I.E./kg bis 1 I.E./kg Körpergewicht/Tag (Basis: ein Körpergewicht von 70 kg) angegeben (8).

Entsprechend der Fachinformation von *Glucophage*[®] besteht die Initialdosis von Metformin aus der 2 oder 3x täglichen Gabe von 500 mg oder 850 mg Metforminhydrochlorid, die nach 10 bis 15 Tagen in Abhängigkeit von den Messungen des Blutzuckerspiegels angepasst werden sollte. Eine empfohlene Tagesdosis von Metformin gemäß Fachinformation existiert daher nicht. Die maximale empfohlene Tagesdosis beträgt 3 g Metforminhydrochlorid, verteilt auf drei Einnahmen. Eine Dosierung von 2 g Metformin ist aus medizinischer Sicht sinnvoll und üblich, da eine Erhöhung der Metformindosis von 2 g pro Tag auf 3 g pro Tag nur eine weitere 5 %-ige Senkung des Nüchternblutzuckers bringt, während die Inzidenz der gastrointestinalen Nebenwirkungen signifikant ansteigt (7). Aufgrund der individuellen Dosierung je nach Stoffwechseleinstellung des Patienten wird die Dosis von Metformin mit 1 g bei 1-3 x täglicher Einnahme angegeben.

Die Behandlung mit der Kombinationstherapie im Anwendungsgebiet A3), bestehend aus NPH-Insulin human und Metformin, sollte kontinuierlich bei täglicher Gabe erfolgen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-13). Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-14: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Anwendungsgebiet A1)		
Zweifach-Kombinationstherapie Vildagliptin 50 mg / Metformin 850 mg – 1.000 mg 2x täglich	Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 im Anwendungsgebiet A1) ^a	365
Glimepirid ^d 1 mg-6 mg 1x täglich Metformin ^e 1 g 1-3x täglich	Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 im Anwendungsgebiet A1) ^a	365
Anwendungsgebiet A2): Kombinationstherapie mit Insulin		
Dreifach-Kombinationstherapie Vildagliptin 50 mg / Metformin 850 mg – 1.000 mg 2x täglich NPH-Insulin human ^f 35 I.E.-70 I.E. 1-2x täglich	Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 im Anwendungsgebiet A2) ^b	365
NPH-Insulin human ^f 35 I.E.-70 I.E. 1-2x täglich Metformin ^e 1 g 1-3x täglich	Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 im Anwendungsgebiet A2) ^b	365
Anwendungsgebiet A3): Kombinationstherapie mit Sulfonylharnstoff		
Dreifach-Kombinationstherapie Vildagliptin 50 mg / Metformin 850 mg – 1.000 mg 2x täglich	Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 im Anwendungsgebiet A3) ^c	365

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Glimepirid ^d 1 mg-6 mg 1x täglich		
NPH-Insulin human ^f 35 I.E.-70 I.E. 1-2x täglich Metformin ^e 1 g 1-3x täglich	Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 im Anwendungsgebiet A3) ^c	365
<p>a: Eucreas[®], Icandra[®], Zomarist[®] als Zweifach-Kombinationstherapie (Vildagliptin/Metformin) bei Patienten, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit der maximal verträglichen Dosis von Metformin alleine unzureichend eingestellt ist oder die bereits mit einer Kombination aus Vildagliptin und Metformin in separaten Tabletten behandelt werden.</p> <p>b: Eucreas[®], Icandra[®], Zomarist[®] als Dreifach-Kombinationstherapie mit Insulin (Vildagliptin/Metformin + Insulin) zusätzlich zu Diät und Bewegung indiziert, um die glykämische Kontrolle bei Patienten zu verbessern, wenn eine stabile Insulindosis und Metformin allein zu keiner adäquaten glykämischen Kontrolle führen.</p> <p>c: Eucreas[®], Icandra[®], Zomarist[®] als Dreifach-Kombinationstherapie mit einem Sulfonylharnstoff (Vildagliptin/Metformin + SU) zusätzlich zu Diät und Bewegung bei Patienten, die mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff nicht ausreichend eingestellt werden können.</p> <p>d: Glimepirid (Amaryl[®]) zugelassen zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2, wenn eine Diät, körperliche Aktivität und Gewichtsreduktion allein nicht ausreichen</p> <p>e: Metformin (Glucophage[®]) zugelassen zur Therapie des Diabetes mellitus Typ 2, insbesondere bei übergewichtigen Patienten, bei denen allein durch Diät und körperliche Betätigung keine ausreichende Einstellung des Blutzuckerspiegels erreicht wurde</p> <p>f: Huminsulin[®] Basal zugelassen zur Behandlung von Patienten mit Diabetes mellitus, die Insulin für die Aufrechterhaltung einer normalen Glukosehomöostase benötigen. Insuman[®] Basal zugelassen zur Behandlung des Diabetes mellitus, sofern Insulin erforderlich ist. Protaphane[®] zugelassen zur Behandlung des Diabetes mellitus.</p>		

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie als DDD (Defined Daily Dose) an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Tabelle 3-15: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Anwendungsgebiet A1)^a	
Zweifach-Kombinationstherapie Vildagliptin 50 mg / Metformin 850 mg – 1.000 mg 2x täglich	365 Tage/Jahr x 100 mg Vildagliptin/Tag (730 Tabletten/Jahr)
Glimepirid ^d 1 mg-6 mg 1x täglich	365 Tage/Jahr x 1 mg-6 mg/Tag (365 Tabletten/Jahr)
Metformin ^e 1 g 1-3x täglich	365 Tage/Jahr x 1 g-3 g/Tag (365-1.095 Tabletten/Jahr)
Anwendungsgebiet A2): Kombinationstherapie mit Insulin^b	
Dreifach-Kombinationstherapie Vildagliptin 50 mg / Metformin 850 mg – 1.000 mg 2x täglich	365 Tage/Jahr x 100 mg Vildagliptin/Tag (730 Tabletten/Jahr)
NPH-Insulin human ^f 35 I.E.-70 I.E. 1-2x täglich	365 Tage/Jahr x 35 I. E.-70 I.E./Tag (12.775 I.E.-25.550 I.E./Jahr)
NPH-Insulin human ^f 35 I.E.-70 I.E. 1-2x täglich	365 Tage/Jahr x 35 I. E.-70 I.E./Tag (12.775 I.E.-25.550 I.E./Jahr)
Metformin ^e 1 g 1-3x täglich	365 Tage/Jahr x 1 g-3 g/Tag (365-1.095 Tabletten/Jahr)
Anwendungsgebiet A3): Kombinationstherapie mit Sulfonylharnstoff^c	
Dreifach-Kombinationstherapie Vildagliptin 50 mg / Metformin 850 mg – 1.000 mg 2x täglich	365 Tage/Jahr x 100 mg Vildagliptin /Tag (730 Tabletten/Jahr)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Glimepirid ^d 1 mg-6 mg 1x täglich	365 Tage/Jahr x 1 mg-6 mg/Tag (365 Tabletten/Jahr)
NPH-Insulin human ^f 35 I.E.-70 I.E. 1-2x täglich	365 Tage/Jahr x 35 I. E.-70 I.E./Tag (12.775 I.E.-25.550 I.E./Jahr)
Metformin ^e 1 g 1-3x täglich	365 Tage/Jahr x 1 g-3 g/Tag (365-1.095 Tabletten/Jahr)
<p>a: Eucreas[®], Icandra[®], Zomarist[®] als Zweifach-Kombinationstherapie (Vildagliptin/Metformin) bei Patienten, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit der maximal verträglichen Dosis von Metformin alleine unzureichend eingestellt ist oder die bereits mit einer Kombination aus Vildagliptin und Metformin in separaten Tabletten behandelt werden.</p> <p>b: Eucreas[®], Icandra[®], Zomarist[®] als Dreifach-Kombinationstherapie mit Insulin (Vildagliptin/Metformin + Insulin) zusätzlich zu Diät und Bewegung indiziert, um die glykämische Kontrolle bei Patienten zu verbessern, wenn eine stabile Insulindosis und Metformin allein zu keiner adäquaten glykämischen Kontrolle führen.</p> <p>c: Eucreas[®], Icandra[®], Zomarist[®] als Dreifach-Kombinationstherapie mit einem Sulfonylharnstoff (Vildagliptin/Metformin + SU) zusätzlich zu Diät und Bewegung bei Patienten, die mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff nicht ausreichend eingestellt werden können.</p> <p>d: Glimepirid (Amaryl[®]) zugelassen zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2, wenn eine Diät, körperliche Aktivität und Gewichtsreduktion allein nicht ausreichen</p> <p>e: Metformin (Glucophage[®]) zugelassen zur Therapie des Diabetes mellitus Typ 2, insbesondere bei übergewichtigen Patienten, bei denen allein durch Diät und körperliche Betätigung keine ausreichende Einstellung des Blutzuckerspiegels erreicht wurde</p> <p>f: Huminsulin[®] Basal zugelassen zur Behandlung von Patienten mit Diabetes mellitus, die Insulin für die Aufrechterhaltung einer normalen Glukosehomöostase benötigen. Insuman[®] Basal zugelassen zur Behandlung des Diabetes mellitus, sofern Insulin erforderlich ist. Protaphane[®] zugelassen zur Behandlung des Diabetes mellitus.</p>	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Die Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel und die entsprechenden zweckmäßigen Vergleichstherapien in den Anwendungsgebieten A1) bis A3) wurden den jeweiligen Fachinformationen (1-6) bzw. der amtlichen Fassung des ATC-Index

mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2013 (9) entnommen. Zusätzlich wird Bezug genommen auf den Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V des Arzneimittels Linagliptin vom 29.03.2012 (8). Detaillierte Begründungen erfolgen zur besseren Übersichtlichkeit getrennt für die drei Anwendungsgebiete. Bei den Zweifach- bzw. Dreifach-Kombinationstherapien werden die Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch getrennt für die einzelnen Komponenten gemacht.

3.3.2.1 Anwendungsgebiet A1

- **Zu bewertendes Arzneimittel**

Die Dosierung der antihyperglykämischen Therapie mit Vildagliptin/Metformin sollte individualisiert auf Basis des gegenwärtigen Therapieregimes, der Wirksamkeit und Verträglichkeit für den Patienten erfolgen, ohne die empfohlene Tageshöchstdosis von 100 mg Vildagliptin zu überschreiten. Die Therapie mit Vildagliptin/Metformin kann entweder mit der 50 mg/850 mg oder der 50 mg/1.000 mg Tablettenstärke zweimal täglich begonnen werden, wobei eine Tablette morgens und die andere abends eingenommen werden sollte.

- Patienten, die mit der für sie maximal verträglichen Dosis einer Metformin-Monotherapie nicht adäquat eingestellt sind: Die Startdosis von Vildagliptin/Metformin sollte Vildagliptin 50 mg zweimal täglich (100 mg Tagesdosis) und die bisher eingenommene Dosis von Metformin beinhalten.
- Patienten, die von der Einnahme von Vildagliptin und Metformin als separate Tabletten umgestellt werden: Vildagliptin/Metformin sollte mit der Dosierung von Vildagliptin und Metformin initiiert werden, wie sie auch bisher eingenommen wurde.

Die Behandlung sollte kontinuierlich bei täglicher Gabe erfolgen. Bei täglicher Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel beträgt der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient 730 Tabletten/Jahr (= 365 Tage/Jahr x 100 mg Vildagliptin/Tag).

- **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Die empfohlene Tagesdosis von Glimepirid richtet sich gemäß Fachinformation von Amaryl[®] nach den Ergebnissen der regelmäßig während der Diabetesbehandlung durchzuführenden Blut- und Harnzuckerbestimmungen. Hierbei beträgt die Anfangsdosis für Glimepirid 1 mg pro Tag, die bei ausreichender Stoffwechseleinstellung in der Therapie beibehalten werden sollte. Bei nicht zufriedenstellender Einstellung des Stoffwechsels sollte die Dosis schrittweise entsprechend der glykämischen Situation erhöht werden, wobei die Einhaltung von 1-2 Wochenintervallen auf 2 mg, 3 mg oder

4 mg Glimepirid pro Tag empfohlen wird. Die empfohlene Maximaldosis beträgt 6 mg Glimepirid pro Tag. Aufgrund der patientenindividuellen Dosierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie je nach Stoffwechseleinstellung des Patienten wird die empfohlene Tagesdosis von Glimepirid mit 1 bis 6 mg angegeben.

In der amtlichen Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2013 wird die definierte Tagesdosis für Glimepirid (ATC-Code: A10BB12) mit 2 mg oraler Gabe angegeben. Aufgrund der patientenindividuellen Dosierung von Glimepirid ist die Angabe des Jahresdurchschnittsverbrauchs pro Patient auf Basis dieser definierten Tagesdosis jedoch nicht zweckmäßig.

Die definierte Tagesdosis eines Arzneimittels (defined daily dose; DDD) ist definiert als „die angenommene mittlere tägliche Erhaltungsdosis für die Hauptindikation eines Arzneimittels bei Erwachsenen“ (10). Hierbei sei „zu beachten, dass die definierte Tagesdosis eine rechnerische Maßeinheit ist und, nicht unbedingt die empfohlene oder verordnete Tagesdosis eines Arzneimittels wiedergibt. Die Dosierungen für einen bestimmten Patienten oder eine Patientengruppe können sich in Abhängigkeit von individuellen Gegebenheiten wie Körpergewicht und Alter oder pharmakokinetischen Faktoren von der DDD unterscheiden.“ (10).

Es wurde aufgezeigt, dass Glimepirid patientenindividuell je nach Stoffwechseleinstellung des Patienten dosiert wird, sodass der Jahresdurchschnittsverbrauch nicht mittels Angabe der definierten Tagesdosis angegeben wurde. Bei täglicher Therapie mit Glimepirid beträgt der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient 365 Tage/Jahr x 1 mg-6 mg/Tag und damit 365 Tabletten/Jahr. Dies stimmt mit den Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Glimepirid im Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V von Linagliptin überein (8).

Die empfohlene Tagesdosis von Metformin bestimmt sich gemäß Fachinformation von Glucophage® in Abhängigkeit von den Messungen des Blutzuckerspiegels. Hierbei besteht die Initialdosis von Metformin aus der 2- oder 3x täglichen Gabe von 500 mg oder 850 mg Metforminhydrochlorid, die nach 10 bis 15 Tagen in Abhängigkeit von den Messungen des Blutzuckerspiegels angepasst werden sollte. Die maximale empfohlene Tagesdosis beträgt 3 g Metforminhydrochlorid, verteilt auf drei Einnahmen. Aufgrund der patientenindividuellen Dosierung von Metformin wird die empfohlene Tagesdosis mit 1 g bei 1-3x täglicher Einnahme angegeben.

In der amtlichen Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2013 wird die definierte Tagesdosis für Metformin (ATC-Code: A10BA02) mit 2 g oraler Gabe angegeben. Aufgrund der patientenindividuellen Dosierung von Metformin ist die Angabe des Jahresdurchschnittsverbrauchs pro Patient auf Basis dieser definierten Tagesdosis jedoch nicht zweckmäßig.

Bei täglicher Therapie mit Metformin beträgt der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient 365 Tage/Jahr x 1 g-3 g/Tag und damit 365-1.095 Tabletten/Jahr. Dies stimmt mit den Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Metformin im Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V von Linagliptin überein (8).

3.3.2.2 Anwendungsgebiet A2

- **Zu bewertendes Arzneimittel**

Die Dosierung der antihyperglykämischen Therapie mit Vildagliptin/Metformin sollte individualisiert auf Basis des gegenwärtigen Therapieregimes, der Wirksamkeit und Verträglichkeit für den Patienten erfolgen, ohne die empfohlene Tageshöchstdosis von 100 mg Vildagliptin zu überschreiten. Die Therapie mit Vildagliptin/Metformin kann entweder mit der 50 mg/850 mg oder der 50 mg/1000 mg Tablettenstärke zweimal täglich begonnen werden, wobei eine Tablette morgens und die andere abends eingenommen wird.

Patienten, die mit einer Zweifach-Kombinationstherapie mit Insulin und der maximal verträglichen Dosis von Metformin nicht ausreichend eingestellt sind: Die Dosierung von Vildagliptin/Metformin sollte Vildagliptin 50 mg zweimal täglich (100 mg Tagesdosis) und eine Dosis von Metformin ähnlich der bisher eingenommenen Dosis beinhalten.

Bei täglicher Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel Vildagliptin/Metformin beträgt der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient 730 Tabletten/Jahr (=365 Tage/Jahr x 100 mg Vildagliptin/Tag).

Die Tagesdosis von NPH-Insulin human richtet sich ebenfalls nach der individuellen und angestrebten Stoffwechseleinstellung des Patienten.

In der amtlichen Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2013 wird die definierte Tagesdosis für NPH-Insulin human (ATC-Code: A10AC01) mit 40 Einheiten zur parenteralen Verabreichung angegeben. Aufgrund der patientenindividuellen Dosierung von NPH-Insulin human ist die Angabe des Jahresdurchschnittsverbrauchs pro Patient auf Basis dieser definierten Tagesdosis jedoch nicht zweckmäßig. Der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient wird daher mit 365 Tagen/Jahr x 35 I.E.-70 I.E./Tag und damit 12.775 I.E.-25.550 I.E./Jahr angegeben. Dies stimmt mit den Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von NPH-Insulin human im Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V von Linagliptin überein (8).

Bei der Berechnung der notwendigen Dosis von NPH-Insulin human wurde ein durchschnittliches Körpergewicht von 70 kg zu Grunde gelegt. Es ist jedoch davon auszugehen, dass die Zielpopulation des zu bewertenden Arzneimittels ein höheres Durchschnittsgewicht aufweist.

Die Ergebnisse zum gesundheitsrelevanten Verhalten des Mikrozensus 2009 ergeben beispielsweise, dass das Durchschnittsgewicht der 18-20-Jährigen mit 68,8 kg noch unter 70 kg Körpergewicht liegt, alle darüber liegenden Altersgruppen jedoch ein durchschnittliches Körpergewicht von über 70 kg aufweisen (11). In der Altersgruppe der 40-45-Jährigen beträgt das Durchschnittsgewicht beispielsweise 76,8 kg, bei den 45-50-Jährigen 77,3 kg, bei den 50-55-Jährigen 77,7 kg, bei den 55-60-Jährigen 78,3 kg und bei den 60-65-Jährigen 78,1 kg. Über alle im Rahmen des Mikrozensus 2009 betrachteten Altersgruppen hinweg beträgt das durchschnittliche Körpergewicht 75,6 kg.

Da die Prävalenz des Typ-2-Diabetes mit zunehmendem Alter ansteigt, kann davon ausgegangen werden, dass das Durchschnittsgewicht der Typ-2-Diabetiker deutlich über 70 kg liegt. Die mit einem durchschnittlichen Körpergewicht von 70 kg berechnete notwendige Dosis von NPH-Insulin human ist daher vermutlich stark unterschätzt. Es ist davon auszugehen, dass die durchschnittliche Tagesdosis von NPH-Insulin human bei Patienten mit Typ-2-Diabetes höher ist als 35 I.E.-70 I.E./Tag. Im Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Nutzenbewertung von Linagliptin nach § 35a SGB V vom 21. Februar 2013 wurde diesem Umstand Rechnung getragen (12). Abweichend zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Nutzenbewertung von Linagliptin nach § 35a SGB V vom 29. März 2012 (8) wurde bei der Berechnung der notwendigen Dosis von NPH-Insulin human ein durchschnittliches Körpergewicht von 75,6 kg entsprechend den Ergebnissen des Mikrozensus 2009 zu Grunde gelegt (11). Weiterhin wird ein durchschnittlicher Insulinbedarf von 0,5 I.E. bis 1 I.E. pro kg Körpergewicht pro Tag angenommen, sodass die durchschnittliche Tagesdosis von NPH-Insulin human bei Patienten mit Typ-2-Diabetes auf 37,8 I.E. pro Tag bis 75,6 I.E. pro Tag geschätzt wird. Vor dem Hintergrund des durchschnittlich höheren Körpergewichts der Typ-2-Diabetiker führt diese veränderte Berechnungsgrundlage zu einer realistischeren Schätzung der Jahrestherapiekosten von NPH-Insulin human und ist daher aus methodischer Sicht zu begrüßen.

In einer Pressemitteilung vom 21. Februar 2013 kündigt der Gemeinsame Bundesausschuss an, dass die Wirkstoffe Humaninsulin und Insulinaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2 künftig in drei Festbetragsgruppen zusammengefasst werden sollen (13). Hierzu sollen je eine Gruppe für schnell wirkende Insuline, intermediär und lang wirkende Insuline sowie für schnell und intermediär wirkende kombinierte Insuline (Mischinsuline) gebildet werden. Die Berechnungsgrundlage für die Ermittlung der Jahrestherapiekosten von NPH-Insulin human ändert sich damit in absehbarer Zeit erneut, sodass die Jahrestherapiekosten von NPH-Insulin human nach Bildung der Festbetragsgruppen neu berechnet werden müssen.

Vor dem Hintergrund der sich weiterhin verändernden Berechnungsgrundlagen für die Ermittlung der Jahrestherapiekosten von NPH-Insulin human wurde an dieser Stelle auf eine Anpassung der Berechnungen in Bezug auf das durchschnittliche Körpergewicht von 75,6 kg verzichtet (Stand der Aktualisierung: 15. Februar 2013). Aus Sicht der Novartis Pharma GmbH stellt die Berechnung der Jahrestherapiekosten auf Basis eines durchschnittlichen Körpergewichtes von 75,6 kg den aus methodischer Sicht zu befürwortenden Ansatz dar im Vergleich zur Berechnung der Jahrestherapiekosten auf Basis eines durchschnittlichen Körpergewichtes von 70,0 kg.

Die nach Bildung der Festbetragsgruppen durchzuführende Aktualisierung der Jahrestherapiekosten von NPH-Insulin human sollte demnach mindestens auf Basis des durchschnittlichen Körpergewichtes von 75,6 kg entsprechend des Mikrozensus 2009 erfolgen. Eine realistischere Schätzung der Jahrestherapiekosten von NPH-Insulin human berücksichtigt zudem die je nach Altersgruppe zu erwartende durchschnittliche Tagesdosis von NPH-Insulin human bei Patienten mit Typ-2-Diabetes.

- **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Die Tagesdosis von NPH-Insulin human richtet sich nach der individuellen und angestrebten Stoffwechseleinstellung des Patienten. In der amtlichen Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2013 wird die definierte Tagesdosis für NPH-Insulin human (ATC-Code: A10AC01) mit 40 Einheiten zur parenteralen Verabreichung angegeben. Aufgrund der patientenindividuellen Dosierung von NPH-Insulin human ist die Angabe des Jahresdurchschnittsverbrauchs pro Patient auf Basis dieser definierten Tagesdosis jedoch nicht zweckmäßig. Der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient wird daher mit 365 Tagen/Jahr x 35 I.E.-70 I.E./Tag und damit 12.775 I.E.-25.550 I.E./Jahr angegeben. Dies stimmt mit den Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von NPH-Insulin human im Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V von Linagliptin überein (8). Auch hier sei darauf hingewiesen, dass die durchschnittliche Tagesdosis von NPH-Insulin human bei Patienten mit Typ-2-Diabetes vermutlich höher ist als 35 I.E.-70 I.E./Tag.

Die empfohlene Tagesdosis von Metformin bestimmt sich gemäß Fachinformation von Glucophage® in Abhängigkeit von den Messungen des Blutzuckerspiegels. Hierbei besteht die Initialdosis von Metformin aus der 2- oder 3x täglichen Gabe von 500 mg oder 850 mg Metforminhydrochlorid, die nach 10 bis 15 Tagen in Abhängigkeit von den Messungen des Blutzuckerspiegels angepasst werden sollte. Die maximale empfohlene Tagesdosis beträgt 3 g Metforminhydrochlorid, verteilt auf drei Einnahmen. Aufgrund der patientenindividuellen Dosierung von Metformin wird die empfohlene Tagesdosis mit 1 g bei 1-3x täglicher Einnahme angegeben.

In der amtlichen Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2013 wird die definierte Tagesdosis für Metformin (ATC-Code: A10BA02) mit 2 g oraler

Gabe angegeben. Aufgrund der patientenindividuellen Dosierung von Metformin ist die Angabe des Jahresdurchschnittsverbrauchs pro Patient auf Basis dieser definierten Tagesdosis jedoch nicht zweckmäßig.

Bei täglicher Therapie mit Metformin beträgt der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient 365 Tage/Jahr x 1 g-3 g/Tag und damit 365-1.095 Tabletten/Jahr. Dies stimmt mit den Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Metformin im Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V von Linagliptin überein (8).

3.3.2.3 Anwendungsgebiet A3

- **Zu bewertendes Arzneimittel**

Die Dosierung der antihyperglykämischen Therapie mit Vildagliptin/Metformin sollte individualisiert auf Basis des gegenwärtigen Therapieregimes, der Wirksamkeit und Verträglichkeit für den Patienten erfolgen, ohne die empfohlene Tageshöchstdosis von 100 mg Vildagliptin zu überschreiten. Die Therapie mit Vildagliptin/Metformin kann entweder mit der 50 mg/850 mg oder der 50 mg/1000 mg Tablettenstärke zweimal täglich begonnen werden, wobei eine Tablette morgens und die andere abends eingenommen werden sollte.

Patienten, die mit einer Zweifachkombination aus Metformin und einem Sulfonylharnstoff nicht ausreichend eingestellt sind: Die Dosierung von Vildagliptin/Metformin sollte Vildagliptin 50 mg zweimal täglich (100 mg Tagesdosis) und eine Dosis von Metformin ähnlich der bisher eingenommenen Dosis beinhalten. Bei Kombination von Vildagliptin/Metformin mit einem Sulfonylharnstoff kann eine niedrigere Dosierung des Sulfonylharnstoffs in Betracht gezogen werden, um das Risiko von Hypoglykämien zu reduzieren.

Bei täglicher Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel Vildagliptin/Metformin beträgt der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient 730 Tabletten/Jahr (=365 Tage/Jahr x 100 mg Vildagliptin/Tag).

Die empfohlene Tagesdosis von Glimepirid richtet sich gemäß Fachinformation von Amaryl[®] nach den Ergebnissen der regelmäßig während der Diabetesbehandlung durchzuführenden Blut- und Harnzuckerbestimmungen. Hierbei beträgt die Anfangsdosis für Glimepirid 1 mg pro Tag, die bei ausreichender Stoffwechseleinstellung in der Therapie beibehalten werden sollte. Bei nicht zufriedenstellender Einstellung des Stoffwechsels sollte die Dosis schrittweise entsprechend der glykämischen Situation erhöht werden, wobei die Einhaltung von 1-2 Wochenintervallen auf 2 mg, 3 mg oder 4 mg Glimepirid pro Tag empfohlen wird. Die empfohlene Maximaldosis beträgt 6 mg

Glimepirid pro Tag. Aufgrund der patientenindividuellen Dosierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie je nach Stoffwechseleinstellung des Patienten wird die empfohlene Tagesdosis von Glimepirid mit 1 bis 6 mg angegeben.

In der amtlichen Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2013 wird die definierte Tagesdosis für Glimepirid (ATC-Code: A10BB12) mit 2 mg oraler Gabe angegeben. Aufgrund der patientenindividuellen Dosierung von Glimepirid ist die Angabe des Jahresdurchschnittsverbrauchs pro Patient auf Basis dieser definierten Tagesdosis jedoch nicht zweckmäßig. Es wurde weiter oben aufgezeigt, dass Glimepirid patientenindividuell je nach Stoffwechseleinstellung des Patienten dosiert wird, sodass der Jahresdurchschnittsverbrauch nicht mittels Angabe der definierten Tagesdosis angegeben werden sollte.

Bei täglicher Therapie mit Glimepirid beträgt der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient 365 Tage/Jahr x 1 mg-6 mg/Tag und damit 365 Tabletten/Jahr. Dies stimmt mit den Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Glimepirid im Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V von Linagliptin überein (8).

- **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Die Tagesdosis von NPH-Insulin human richtet sich nach der individuellen und angestrebten Stoffwechseleinstellung des Patienten. In der amtlichen Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2013 wird die definierte Tagesdosis für NPH-Insulin human (ATC-Code: A10AC01) mit 40 Einheiten zur parenteralen Verabreichung angegeben. Aufgrund der patientenindividuellen Dosierung von NPH-Insulin human ist die Angabe des Jahresdurchschnittsverbrauchs pro Patient auf Basis dieser definierten Tagesdosis jedoch nicht zweckmäßig. Der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient wird daher mit 365 Tagen/Jahr x 35 I.E.-70 I.E./Tag und damit 12.775 I.E.-25.550 I.E./Jahr angegeben. Dies stimmt mit den Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von NPH-Insulin human im Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V von Linagliptin überein (8). Auch hier sei darauf hingewiesen, dass die durchschnittliche Tagesdosis von NPH-Insulin human bei Patienten mit Typ-2-Diabetes vermutlich höher ist als 35 I.E.-70 I.E./Tag.

Die empfohlene Tagesdosis von Metformin bestimmt sich gemäß Fachinformation von Glucophage® in Abhängigkeit von den Messungen des Blutzuckerspiegels. Hierbei besteht die Initialdosis von Metformin aus der 2- oder 3x täglichen Gabe von 500 mg oder 850 mg Metforminhydrochlorid, die nach 10 bis 15 Tagen in Abhängigkeit von den Messungen des Blutzuckerspiegels angepasst werden sollte. Die maximale empfohlene Tagesdosis beträgt 3 g Metforminhydrochlorid, verteilt auf drei Einnahmen. Aufgrund

der patientenindividuellen Dosierung von Metformin wird die empfohlene Tagesdosis mit 1 g bei 1-3x täglicher Einnahme angegeben.

In der amtlichen Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2013 wird die definierte Tagesdosis für Metformin (ATC-Code: A10BA02) mit 2 g oraler Gabe angegeben. Aufgrund der patientenindividuellen Dosierung von Metformin ist die Angabe des Jahresdurchschnittsverbrauchs pro Patient auf Basis dieser definierten Tagesdosis jedoch nicht zweckmäßig.

Bei täglicher Therapie mit Metformin beträgt der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient 365 Tage/Jahr x 1 g-3 g/Tag und damit 365-1.095 Tabletten/Jahr. Dies stimmt mit den Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Metformin im Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V von Linagliptin überein (8).

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-16 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-16: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel^c, zweckmäßige Vergleichstherapie^d)	Kosten (Apothekenabgabepreis in EUR nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)^e	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in EUR
Vildagliptin/Metformin ^f 50 mg/850 mg 30 Filmtabletten	38,10	32,89 [1,75 ^a ; 3,46 ^b]

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel^c, zweckmäßige Vergleichstherapie^d)	Kosten (Apothekenabgabepreis in EUR nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)^e	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in EUR
Vildagliptin/Metformin ^f 50 mg/850 mg 120 Filmtabletten	120,02	104,45 [1,75 ^a ; 13,82 ^b]
Vildagliptin/Metformin ^f 50 mg/850 mg 180 Filmtabletten	174,64	152,15 [1,75 ^a ; 20,74 ^b]
Vildagliptin/Metformin ^f 50 mg/1000 mg 30 Filmtabletten	38,10	32,89 [1,75 ^a ; 3,46 ^b]
Vildagliptin/Metformin ^f 50 mg/1000 mg 120 Filmtabletten	120,02	104,45 [1,75 ^a ; 13,82 ^b]
Vildagliptin/Metformin ^f 50 mg/1000 mg 180 Filmtabletten	174,64	152,15 [1,75 ^a ; 20,74 ^b]
Glimepirid 1 mg 28 Tabletten	11,42	9,67 [1,75 ^a ; 0 ^b]
Glimepirid 1 mg 30 Tabletten	11,46	9,71 [1,75 ^a ; 0 ^b]
Glimepirid 1 mg 112 Tabletten	14,03	12,28 [1,75 ^a ; 0 ^b]
Glimepirid 1 mg 120 Tabletten	14,32	12,57 [1,75 ^a ; 0 ^b]
Glimepirid 1 mg 180 Tabletten	16,68	14,93 [1,75 ^a ; 0 ^b]
Glimepirid 2 mg 28 Tabletten	12,41	10,66 [1,75 ^a ; 0 ^b]

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel^c, zweckmäßige Vergleichstherapie^d)	Kosten (Apothekenabgabepreis in EUR nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)^e	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in EUR
Glimepirid 2 mg 30 Tabletten	12,53	10,78 [1,75 ^a ; 0 ^b]
Glimepirid 2 mg 112 Tabletten	19,79	18,04 [1,75 ^a ; 0 ^b]
Glimepirid 2 mg 120 Tabletten	20,56	18,81 [1,75 ^a ; 0 ^b]
Glimepirid 2 mg 180 Tabletten	26,99	25,24 [1,75 ^a ; 0 ^b]
Glimepirid 3 mg 28 Tabletten	13,63	11,88 [1,75 ^a ; 0 ^b]
Glimepirid 3 mg 30 Tabletten	13,89	12,14 [1,75 ^a ; 0 ^b]
Glimepirid 3 mg 112 Tabletten	26,95	25,20 [1,75 ^a ; 0 ^b]
Glimepirid 3 mg 120 Tabletten	28,35	26,60 [1,75 ^a ; 0 ^b]
Glimepirid 3 mg 180 Tabletten	39,34	37,59 [1,75 ^a ; 0 ^b]
Glimepirid 4 mg 28 Tabletten	14,70	12,95 [1,75 ^a ; 0 ^b]
Glimepirid 4 mg 30 Tabletten	15,09	13,34 [1,75 ^a ; 0 ^b]
Glimepirid 4 mg 60 Tabletten	21,02	19,27 [1,75 ^a ; 0 ^b]

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel^c, zweckmäßige Vergleichstherapie^d)	Kosten (Apothekenabgabepreis in EUR nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)^e	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in EUR
Glimepirid 4 mg 112 Tabletten	32,86	31,11 [1,75 ^a ; 0 ^b]
Glimepirid 4 mg 118 Tabletten	34,27	32,52 [1,75 ^a ; 0 ^b]
Glimepirid 4 mg 120 Tabletten	34,76	33,01 [1,75 ^a ; 0 ^b]
Glimepirid 4 mg 180 Tabletten	50,16	48,41 [1,75 ^a ; 0 ^b]
Glimepirid 6 mg 28 Tabletten	18,15	16,40 [1,75 ^a ; 0 ^b]
Glimepirid 6 mg 30 Tabletten	18,85	17,10 [1,75 ^a ; 0 ^b]
Glimepirid 6 mg 60 Tabletten	29,73	27,98 [1,75 ^a ; 0 ^b]
Glimepirid 6 mg 112 Tabletten	51,25	49,50 [1,75 ^a ; 0 ^b]
Glimepirid 6 mg 120 Tabletten	54,74	52,99 [1,75 ^a ; 0]
Glimepirid 6 mg 180 Tabletten	82,34	80,59 [1,75 ^a ; 0 ^b]
Metformin 500 mg 30 Filmtabletten	11,41	9,66 [1,75 ^a ; 0 ^b]
Metformin 500 mg 118 Filmtabletten	13,88	12,13 [1,75 ^a ; 0 ^b]

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel^c, zweckmäßige Vergleichstherapie^d)	Kosten (Apothekenabgabepreis in EUR nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)^e	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in EUR
Metformin 500 mg 120 Filmtabletten	13,92	12,17 [1,75 ^a ; 0 ^b]
Metformin 500 mg 180 Filmtabletten	15,99	14,24 [1,75 ^a ; 0 ^b]
Metformin 850 mg 30 Filmtabletten	11,60	9,85 [1,75 ^a ; 0 ^b]
Metformin 850 mg 120 Filmtabletten	15,07	13,32 [1,75 ^a ; 0 ^b]
Metformin 850 mg 180 Filmtabletten	17,86	16,11 [1,75 ^a ; 0 ^b]
Metformin 1.000 mg 30 Filmtabletten	11,66	9,91 [1,75 ^a ; 0 ^b]
Metformin 1.000 mg 120 Filmtabletten	15,52	13,77 [1,75 ^a ; 0 ^b]
Metformin 1.000 mg 180 Filmtabletten	18,59	16,84 [1,75 ^a ; 0 ^b]
Huminsulin [®] Basal (NPH) 100 5x10 ml Ampullen	133,86	122,38 [1,75 ^a ; 9,73 ^b]
Huminsulin [®] Basal (NPH) für Pen 5x3 ml Ampullen	52,51	47,46 [1,75 ^a ; 3,30 ^b]
Huminsulin [®] Basal (NPH) für Pen 10x3 ml Ampullen	89,45	81,48 [1,75 ^a ; 6,22 ^b]

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel^c, zweckmäßige Vergleichstherapie^d)	Kosten (Apothekenabgabepreis in EUR nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)^e	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in EUR
Huminsulin [®] Basal (NPH) KwikPen 5 Fertigspritzen	53,91	48,25 [1,75 ^a ; 3,91 ^b]
Huminsulin [®] Basal (NPH) KwikPen 10 Fertigspritzen	96,01	85,19 [1,75 ^a ; 9,07 ^b]
Insuman [®] Basal 40 I.E./ml Durchstechflaschen 5x10 ml	59,44	57,69 [1,75 ^a ; 0 ^b]
Insuman [®] Basal 100 I.E./ml Patrone Zylinderampullen 5x3 ml	52,51	50,76 [1,75 ^a ; 0 ^b]
Insuman [®] Basal 100 I.E./ml Patrone Zylinderampullen 10x3 ml	89,45	87,70 [1,75 ^a ; 0 ^b]
Insuman [®] Basal 100 I.E./ml Solostar Fertigpen 5x3 ml	53,91	51,43 [1,75 ^a ; 0,73 ^b]
Insuman [®] Basal 100 I.E./ml Solostar Fertigpen 10x3 ml	96,01	90,80 [1,75 ^a ; 3,46 ^b]

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel^c, zweckmäßige Vergleichstherapie^d)	Kosten (Apothekenabgabepreis in EUR nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)^e	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in EUR
Protaphane [®] FlexPen 100 I.E./ml Fertigspritzen 5x3 ml	53,91	52,16 [1,75 ^a ; 0 ^b]
Protaphane [®] FlexPen 100 I.E./ml Fertigspritzen 10x3 ml	96,01	94,26 [1,75 ^a ; 0 ^b]
Protaphane [®] InnoLet 100 I.E./ml Fertigspritzen 5x3 ml	53,91	52,16 [1,75 ^a ; 0 ^b]
Protaphane [®] InnoLet 100 I.E./ml Fertigspritzen 10x3 ml	96,01	94,26 [1,75 ^a ; 0 ^b]
Protaphane [®] Penfill 100 I.E./ml Zylinderampullen 5x3 ml	52,51	50,76 [1,75 ^a ; 0 ^b]
Protaphane [®] Penfill 100 I.E./ml Zylinderampullen 10x3 ml	89,45	87,70 [1,75 ^a ; 0 ^b]
<p>a: Rabatt nach § 130 SGB V</p> <p>b: Rabatt nach § 130a SGB V</p> <p>c: Jeweils unterschiedliche zu bewertende Arzneimittel in den Anwendungsgebieten A1) bis A3)</p> <ul style="list-style-type: none"> • A1) Eucreas[®], Icandra[®], Zomarist[®] (Vildagliptin 50 mg / Metformin 850 mg – 1.000 mg) 2x täglich • A2) Eucreas[®], Icandra[®], Zomarist[®] (Vildagliptin 50 mg / Metformin 850 mg – 1.000 mg) 2x täglich 		

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel^c, zweckmäßige Vergleichstherapie^d)	Kosten (Apothekenabgabepreis in EUR nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)^e	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in EUR
<p>plus NPH-Insulin human 35 I.E.-70 I.E. 1-2x täglich</p> <ul style="list-style-type: none"> A3) Eucreas[®], Icandra[®], Zomarist[®] (Vildagliptin 50 mg / Metformin 850 mg – 1.000 mg) 2x täglich plus Glimperid 1 mg-6 mg 1x täglich <p>d: Jeweils unterschiedliche zweckmäßige Vergleichstherapien in den Anwendungsgebieten A1) bis A3)</p> <ul style="list-style-type: none"> A1) Glimperid 1 mg-6 mg 1x täglich plus Metformin 1 g 1-3x täglich A2) NPH-Insulin human 35 I.E.-70 I.E. 1-2x täglich plus Metformin 1 g 1-3x täglich A3) NPH-Insulin human 35 I.E.-70 I.E. 1-2x täglich plus Metformin 1 g 1-3x täglich <p>A1: Eucreas[®], Icandra[®], Zomarist[®] als Zweifach-Kombinationstherapie (Vildagliptin/Metformin) bei Patienten, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit der maximal verträglichen Dosis von Metformin alleine unzureichend eingestellt ist oder die bereits mit einer Kombination aus Vildagliptin und Metformin in separaten Tabletten behandelt werden.</p> <p>A2: Eucreas[®], Icandra[®], Zomarist[®] als Dreifach-Kombinationstherapie mit Insulin (Vildagliptin/Metformin + Insulin) zusätzlich zu Diät und Bewegung indiziert, um die glykämische Kontrolle bei Patienten zu verbessern, wenn eine stabile Insulindosis und Metformin allein zu keiner adäquaten glykämischen Kontrolle führen.</p> <p>A3: Eucreas[®], Icandra[®], Zomarist[®] als Dreifach-Kombinationstherapie mit einem Sulfonylharnstoff (Vildagliptin/Metformin + SU) zusätzlich zu Diät und Bewegung bei Patienten, die mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff nicht ausreichend eingestellt werden können.</p> <p>e: Für Glimperid, Metformin und NPH-Insulin human Angabe des Festbetrages entsprechend Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße. Angaben zum Stand vom 15.02.2013 (Quelle: Lauer-Taxe) (14).</p> <p>f: Vildagliptin/Metformin als Fixkombination Eucreas[®] bzw. Icandra[®]</p>		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Nach § 130 SGB V Absatz 1 erhalten die Krankenkassen von den Apotheken für verschreibungspflichtige Fertigarzneimittel einen Abschlag von 2,05 EUR je Arzneimittel. Für das Kalenderjahr 2013 ist dieser Abschlag erstmalig von den Vertragspartnern in der Vereinbarung nach § 129 Abs. 2 SGB V so anzupassen, dass die Summe der Vergütungen der Apotheken für die Abgabe verschreibungspflichtiger Arzneimittel leistungsgerecht ist unter Berücksichtigung von Art und Umfang der Leistungen und der Kosten der Apotheken bei wirtschaftlicher Betriebsführung. Der Deutsche Apothekerverband und der GKV-Spitzenverband konnten sich jedoch bislang noch nicht auf dem Verhandlungsweg über die Höhe des Pflichtrabatts der Apotheke für das Jahr 2013 verständigen (Stand: 15.02.2013). Entsprechend einer Resolution des Deutschen Apothekerverbandes vom 27. November 2012 wird bis zum Erreichen der endgültigen Lösung ein Abschlag von 1,75 EUR bei der Abrechnung mit den

Krankenkassen entsprechend der gesetzlichen Regelung abgerechnet (15). Gleichlautend mit dieser Resolution weist die Lauer-Taxe den aktuellen Pflichtrabatt der Apotheke mit 1,75 EUR aus (Stand: 15.02.2013) (14).

Die Angaben zu den Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapien nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße in den jeweiligen Anwendungsgebieten A1) bis A3) geben den Stand zum 15.02.2013 wieder und wurden der großen deutschen Spezialitätentaxe (Lauer-Taxe) entnommen (14).

Weitere Angaben werden im Folgenden getrennt nach Wirkstoffen gemacht.

- **Eucreas[®], Icandra[®]** (Vildagliptin 50 mg / Metformin 850 mg – 1.000 mg)

Die Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte ergeben sich für das zu bewertende Arzneimittel Eucreas[®] / Icandra[®] durch Abzug des Pflichtrabatts der Apotheke nach §130 Abs. 1 Satz 1 SGB V (16) in Höhe von 1,75 EUR pro Packung sowie des Pflichtrabatts des pharmazeutischen Unternehmers nach §130a Abs. 1a Satz 1 SGB V in Höhe von 16 % auf den Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers ohne Umsatzsteuer.

Für die 50/850 mg-Packung mit 30 Tabletten ergeben sich die Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte durch Abzug des Pflichtrabatts der Apotheke in Höhe von 1,75 EUR pro Packung sowie des Pflichtrabatts des pharmazeutischen Herstellers in Höhe von 3,46 EUR pro Packung.

Analog hierzu ergeben sich die Kosten für die 50/850 mg-Packung mit 120 Tabletten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte durch Abzug des Pflichtrabatts der Apotheke in Höhe von 1,75 EUR pro Packung sowie des Pflichtrabatts des pharmazeutischen Herstellers in Höhe von 13,82 EUR pro Packung.

Für die 50/850 mg-Packung mit 180 Tabletten ergeben sich die Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte durch Abzug des Pflichtrabatts der Apotheke in Höhe von 1,75 EUR pro Packung sowie des Pflichtrabatts des pharmazeutischen Herstellers in Höhe von 20,74 EUR pro Packung.

Für die 50/1.000 mg-Packung mit 30 Tabletten ergeben sich die Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte durch Abzug des Pflichtrabatts der Apotheke in Höhe von 1,75 EUR pro Packung sowie des Pflichtrabatts des pharmazeutischen Herstellers in Höhe von 3,46 EUR pro Packung.

Für die 50/1.000 mg-Packung mit 120 Tabletten ergeben sich die Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte durch Abzug des Pflichtrabatts der Apotheke in Höhe von 1,75 EUR pro Packung sowie des Pflichtrabatts des pharmazeutischen Herstellers in Höhe von 13,82 EUR pro Packung.

Für die 50/1.000 mg-Packung mit 180 Tabletten ergeben sich die Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte durch Abzug des Pflichtrabatts der Apotheke in Höhe von 1,75 EUR pro Packung sowie des Pflichtrabatts des pharmazeutischen Herstellers in Höhe von 20,74 EUR pro Packung.

- **Glimepirid**

Der Wirkstoff Glimepirid ist patentfrei und wird von zahlreichen pharmazeutischen Herstellern in den Wirkstärken 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg sowie 6 mg in verschiedenen Packungsgrößen mit 28 Tabletten, 30 Tabletten, 60 Tabletten, 112 Tabletten, 120 Tabletten und 180 Tabletten je Packung angeboten.

Zur Wahrung der Übersichtlichkeit wird in Tabelle 3-16 auf eine vollständige Aufzählung aller im deutschen Markt befindlichen Arzneimittel mit dem Wirkstoff Glimepirid (Monotherapie) verzichtet. Stattdessen wird für verfügbare Wirkstärken und Packungsgrößen Bezug zum Festbetrag des Wirkstoffes Glimepirid nach § 35 SGB V genommen. In der Tabelle 3-16 werden für Glimepirid daher keine Apothekenabgabepreise angegeben, sondern der je nach Wirkstärke und Packungsgröße entsprechende Festbetrag als der maximale Betrag, den die gesetzlichen Krankenkassen für dieses Arzneimittel bezahlen. Dies schließt alle zum Stand vom 15.02.2013 im deutschen Markt verfügbaren Wirkstärken und Packungsgrößen von Glimepirid ein (Festbeträge zum Stand vom 15.02.2013).

Für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel ergeben sich die Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte durch Abzug des Pflichtrabatts der Apotheke nach §130 Abs. 1 Satz 1 SGB V sowie des Pflichtrabatts des pharmazeutischen Unternehmers nach §130a Abs. 3b Satz 1 SGB V in Höhe von 10 % auf den Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers ohne Umsatzsteuer. Aufgrund der bislang ausstehenden Einigung zwischen Deutschem Apothekerverband und GKV-Spitzenverband über die Höhe des Pflichtrabatts der Apotheke für das Jahr 2013 wird auch hier der Pflichtrabatt der Apotheke entsprechend der Lauer-Steuer mit 1,75 EUR pro Packung angegeben (14).

Eine eigene Berechnung hat ergeben, dass im Zeitraum zwischen Januar 2012 und Dezember 2012 bei nur 1,5 % der im deutschen Markt verfügbaren Wirkstärken und Packungsgrößen von Glimepirid (Monotherapie), welche zum Festbetrag zur Verfügung standen, der Rabatt nach §130a Abs. 3b Satz 1 SGB V entrichtet wurde. Auf den Abzug des Pflichtrabatts des pharmazeutischen Unternehmers nach §130a Absatz 3b Satz 1 SGB V wird bei Glimepirid daher verzichtet.

Entsprechend des Beschlusses über die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V des Arzneimittels Linagliptin vom 29.03.2012 liegt der Pflichtrabatt des pharmazeutischen Unternehmers nach §130a Abs. 3b Satz 1 SGB V für die jeweils größten Packungen der

verschiedenen Wirkstärken von Glimperid zwischen 0,47 EUR und 5,65 EUR, sofern dieser entrichtet wird.

- **Metformin**

Der Wirkstoff Metformin ist ebenfalls patentfrei und wird von zahlreichen pharmazeutischen Herstellern in den Wirkstärken 0,5 g, 0,85 g und 1 g sowie in verschiedenen Packungsgrößen mit 30 Tabletten, 118 Tabletten, 120 Tabletten und 180 Tabletten je Packung angeboten.

Zur Wahrung der Übersichtlichkeit wird in Tabelle 3-16 auf eine vollständige Aufzählung aller im deutschen Markt befindlichen Arzneimittel mit dem Wirkstoff Metformin (Monotherapie) verzichtet. Stattdessen wird für alle im deutschen Markt verfügbaren Wirkstärken und Packungsgrößen der jeweilige Festbetrag des Wirkstoffes Metformin nach § 35 SGB V herangezogen. In der Tabelle werden für Metformin daher keine Apothekenabgabepreise angegeben, sondern der je nach Wirkstärke und Packungsgröße entsprechende Festbetrag als der maximale Betrag, den die gesetzlichen Krankenkassen für dieses Arzneimittel bezahlen. Dies schließt alle zum Stand vom 15.02.2013 im deutschen Markt verfügbaren Wirkstärken und Packungsgrößen von Metformin ein (Festbeträge zum Stand vom 15.02.2013).

Für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel ergeben sich die Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte durch Abzug des Pflichtrabatts der Apotheke nach §130 Abs. 1 Satz 1 SGB V sowie des Pflichtrabatts des pharmazeutischen Unternehmers nach §130a Abs. 3b Satz1 SGB V in Höhe von 10 % auf den Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers ohne Umsatzsteuer. Aufgrund der bislang ausstehenden Einigung zwischen Deutschem Apothekerverband und GKV-Spitzenverband über die Höhe des Pflichtrabatts der Apotheke für das Jahr 2013 wird auch hier der Pflichtrabatt der Apotheke entsprechend der Lauer-Taxe mit 1,75 EUR pro Packung angegeben (14).

Eine eigene Berechnung hat ergeben, dass im Zeitraum zwischen Januar 2012 und Dezember 2012 bei nur 4,7 % der im deutschen Markt verfügbaren Wirkstärken und Packungsgrößen von Metformin (Monotherapie), welche zum Festbetrag zur Verfügung standen, der Rabatt nach §130a Abs. 3b Satz1 SGB V entrichtet wurde. Auf den Abzug des Pflichtrabatts des pharmazeutischen Unternehmers nach §130a Absatz 3b Satz1 SGB V wird bei Metformin daher verzichtet.

Entsprechend des Beschlusses über die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V des Arzneimittels Linagliptin vom 29.03.2012 liegt der Pflichtrabatt des pharmazeutischen Unternehmers nach §130a Abs. 3b Satz1 SGB V für die größte Packung der 1 g-Wirkstärke von Metformin bei 0,62 EUR, sofern dieser entrichtet wird.

- **NPH-Insulin human**

Für die humanen NPH-Insuline Huminsulin[®] Basal / Insuman[®] Basal / Protaphane[®] wird ebenfalls Bezug zum Festbetrag genommen.

Die Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte ergeben sich durch Abzug des Pflichtrabatts der Apotheke nach §130 Abs. 1 Satz 1 SGB V sowie des Pflichtrabatts des pharmazeutischen Unternehmers. Aufgrund der bislang ausstehenden Einigung zwischen Deutschem Apothekerverband und GKV-Spitzenverband über die Höhe des Pflichtrabatts der Apotheke für das Jahr 2013 wird auch hier der Pflichtrabatt der Apotheke entsprechend der Lauer-Taxe mit 1,75 EUR pro Packung angegeben (14).

Bei Protaphane[®] wurde kein Pflichtrabatt des pharmazeutischen Unternehmers entrichtet; bei Insuman[®] Basal nur bei bestimmten Packungen und bei Huminsulin[®] Basal bei allen Packungen (Lauer-Taxe, Zugriff am 15.02.2013) (14).

Entsprechend des Beschlusses über die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V des Arzneimittels Linagliptin vom 29.03.2012 liegt der Pflichtrabatt des pharmazeutischen Unternehmers nach §130a Abs. 3b Satz1 SGB V für die jeweils größte Packung bei 6,22 EUR, sofern dieser entrichtet wird.

Die Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapien in den Zweifach- und Dreifach-Kombinationstherapien ergeben sich durch Zusammenführung der Einzelkomponenten.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung der Arzneimittel entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist, und zwar sowohl bezogen auf eine Episode, einen Zyklus etc. als auch bezogen auf ein Jahr. Machen Sie diese Angaben sowohl für

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel^a, zweckmäßige Vergleichstherapie^b)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zweifach-Kombinations-therapie Vildagliptin 50 mg / Metformin 850 mg – 1.000 mg 2x täglich	Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 in den Anwendungsgebieten A1) bis A3) ^a	Grundpauschale für Fachärzte für Laboratoriumsmedizin u.a.	Quartalspauschale (jeweils in Abhängigkeit der Häufigkeit der Laborleistung)	4
Zweifach-Kombinations-therapie Vildagliptin 50 mg / Metformin 850 mg – 1.000 mg 2x täglich	Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 in den Anwendungsgebieten A1) bis A3) ^a	Bestimmung der Leberfunktionswerte	1x vor Behandlungsbeginn sowie während der Behandlung (im ersten Behandlungsjahr 1x alle drei Monate und danach in regelmäßigen Abständen)	4

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel ^a , zweckmäßige Vergleichstherapie ^b)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zweifach-Kombinations-therapie Vildagliptin 50 mg / Metformin 850 mg – 1.000 mg 2x täglich	Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 in den Anwendungsgebieten A1) bis A3) ^a	Überwachung von Hauterkrankungen hinsichtlich Blasenbildung und Ulzera	Regelmäßig während der Behandlung	4
Zweifach-Kombinations-therapie Vildagliptin 50 mg / Metformin 850 mg – 1.000 mg 2x täglich	Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 in den Anwendungsgebieten A1) bis A3) ^a	Überwachung der Nierenfunktion (Kontrolle des Serumkreatinin-Spiegels)	Mindestens 1x jährlich bei Patienten mit normaler Nierenfunktion	1
Zweifach-Kombinations-therapie Vildagliptin 50 mg / Metformin 850 mg – 1.000 mg 2x täglich	Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 in den Anwendungsgebieten A1) bis A3) ^a , deren Serumkreatinin-Spiegel an der oberen Grenze des Normbereiches liegt	Überwachung der Nierenfunktion (Kontrolle des Serumkreatinin-Spiegels) ^f	Mindestens 2-4x jährlich bei Patienten, deren Serumkreatinin-Spiegel an der oberen Grenze des Normbereiches liegt	2-4

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel^a, zweckmäßige Vergleichstherapie^b)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zweifach-Kombinationstherapie Vildagliptin 50 mg / Metformin 850 mg – 1.000 mg 2x täglich	Ältere Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 in den Anwendungsgebieten A1) bis A3) ^a	Überwachung der Nierenfunktion (Kontrolle des Serumkreatininspiegels) ^f	Mindestens 2-4x jährlich bei älteren Patienten	2-4
Glimepirid ^c 1 mg-6 mg 1x täglich	Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 in den Anwendungsgebieten A1) bis A3) ^{a,b}	Grundpauschale für Fachärzte für Laboratoriumsmedizin u.a.	Quartalspauschale (jeweils in Abhängigkeit der Häufigkeit der Laborleistung)	4
Glimepirid ^c 1 mg-6 mg 1x täglich	Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 in den Anwendungsgebieten A1) bis A3) ^{a,b}	Bestimmung des Blutzuckers	1 bis 2 Wochen nach Gabe der Initialdosis	1-3 (im Durchschnitt 2)
Glimepirid ^c 1 mg-6 mg 1x täglich	Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 in den Anwendungsgebieten A1) bis A3) ^{a,b}	Bestimmung des Harnzuckers	1 bis 2 Wochen nach Gabe der Initialdosis	1-3 (im Durchschnitt 2)
Glimepirid ^c 1 mg-6 mg 1x täglich	Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 in den Anwendungsgebieten A1) bis A3) ^{a,b}	Kontrolle der Leberfunktion	Regelmäßig während der Behandlung	4

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel^a, zweckmäßige Vergleichstherapie^b)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Glimepirid ^c 1 mg-6 mg 1x täglich	Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 in den Anwendungsgebieten A1) bis A3) ^{a,b}	Kontrolle des Blutbildes (insbesondere Leukozyten- und Thrombozytenzahl)	Regelmäßig während der Behandlung	4
Metformin ^d 1 g 1-3x täglich	Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 in den Anwendungsgebieten A1) bis A3) ^{a,b}	Grundpauschale für Fachärzte für Laboratoriumsmedizin u.a.	Quartalspauschale (jeweils in Abhängigkeit der Häufigkeit der Laborleistung)	2
Metformin ^d 1 g 1-3x täglich	Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 in den Anwendungsgebieten A1) bis A3) ^{a,b}	Messung des Blutzuckerspiegels	10 bis 15 Tage nach Gabe der Initialdosis	1-3 (im Durchschnitt 2)
Metformin ^d 1 g 1-3x täglich	Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 in den Anwendungsgebieten A1) bis A3) ^{a,b}	Kontrolle der Kreatinin-Clearance	vor Beginn der Behandlung sowie danach in regelmäßigen Abständen (mindestens jährlich bei Patienten mit normaler Nierenfunktion)	2

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel^a, zweckmäßige Vergleichstherapie^b)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Metformin ^d 1 g 1-3x täglich	Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 in den Anwendungsgebieten A1) bis A3) ^{a,b} , deren Kreatinin-Clearance an der unteren Grenze des Normbereichs liegt	Kontrolle der Kreatinin-Clearance ^f	vor Beginn der Behandlung sowie danach in regelmäßigen Abständen (mindestens 2- bis 4x jährlich bei Patienten, deren Kreatinin-Clearance an der unteren Grenze des Normbereichs liegt)	1 + 3
Metformin ^d 1 g 1-3x täglich	Ältere Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 in den Anwendungsgebieten A1) bis A3) ^{a,b}	Kontrolle der Kreatinin-Clearance ^f	vor Beginn der Behandlung sowie danach in regelmäßigen Abständen (mindestens 2- bis 4x jährlich bei älteren Patienten)	1 + 3

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel^a, zweckmäßige Vergleichstherapie^b)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Metformin ^d 1 g 1-3x täglich	Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 in den Anwendungsgebieten A1) bis A3) ^{a,b} , die gleichzeitig Arzneimittel mit intrinsischer hyperglykämischer Aktivität (z.B. Glukokortikoide (systemische und lokale Anwendung) und Sympathomimetika anwenden	Bestimmungen des Blutzuckerspiegels ^f	Häufige Bestimmungen vor allem zu Beginn der Therapie können notwendig sein	3-5 (Annahme)
NPH-Insulin human ^e 35 I.E.-70 I.E. 1-2x täglich	Schwangere Patientinnen mit Diabetes mellitus Typ 2 in den Anwendungsgebieten A1) bis A3) ^{a,b}	Blutzuckerkontrolle ^f	Intensive und engmaschige Überwachung	Mehrmals täglich
<p>a: Jeweils unterschiedliche zu bewertende Arzneimittel in den Anwendungsgebieten A1) bis A3)</p> <ul style="list-style-type: none"> • A1) Eucreas[®], Icandra[®], Zomarist[®] (Vildagliptin 50 mg / Metformin 850 mg – 1.000 mg) 2x täglich • A2) Eucreas[®], Icandra[®], Zomarist[®] (Vildagliptin 50 mg / Metformin 850 mg – 1.000 mg) 2x täglich plus NPH-Insulin human 35 I.E.-70 I.E. 1-2x täglich • A3) Eucreas[®], Icandra[®], Zomarist[®] (Vildagliptin 50 mg / Metformin 850 mg – 1.000 mg) 2x täglich plus Glimperid 1 mg-6 mg 1x täglich <p>b: Jeweils unterschiedliche zweckmäßige Vergleichstherapien in den Anwendungsgebieten A1) bis A3)</p> <ul style="list-style-type: none"> • A1) Glimperid 1 mg-6 mg 1x täglich plus Metformin 1 g 1-3x täglich • A2) NPH-Insulin human 35 I.E.-70 I.E. 1-2x täglich plus Metformin 1 g 1-3x täglich • A3) NPH-Insulin human 35 I.E.-70 I.E. 1-2x täglich plus Metformin 1 g 1-3x täglich 				

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel ^a , zweckmäßige Vergleichstherapie ^b)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
<p>A1: Eucreas[®], Icandra[®], Zomarist[®] als Zweifach-Kombinationstherapie (Vildagliptin/Metformin) bei Patienten, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit der maximal verträglichen Dosis von Metformin alleine unzureichend eingestellt ist oder die bereits mit einer Kombination aus Vildagliptin und Metformin in separaten Tabletten behandelt werden.</p> <p>A2: Eucreas[®], Icandra[®], Zomarist[®] als Dreifach-Kombinationstherapie mit Insulin (Vildagliptin/Metformin + Insulin) zusätzlich zu Diät und Bewegung indiziert, um die glykämische Kontrolle bei Patienten zu verbessern, wenn eine stabile Insulindosis und Metformin allein zu keiner adäquaten glykämischen Kontrolle führen.</p> <p>A3: Eucreas[®], Icandra[®], Zomarist[®] als Dreifach-Kombinationstherapie mit einem Sulfonylharnstoff (Vildagliptin/Metformin + SU) zusätzlich zu Diät und Bewegung bei Patienten, die mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff nicht ausreichend eingestellt werden können.</p> <p>c: Glimperid (Amaryl[®]) zugelassen zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2, wenn eine Diät, körperliche Aktivität und Gewichtsreduktion allein nicht ausreichen</p> <p>d: Metformin (Glucophage[®]) zugelassen zur Therapie des Diabetes mellitus Typ 2, insbesondere bei übergewichtigen Patienten, bei denen allein durch Diät und körperliche Betätigung keine ausreichende Einstellung des Blutzuckerspiegels erreicht wurde</p> <p>e: Huminsulin[®] Basal zugelassen zur Behandlung von Patienten mit Diabetes mellitus, die Insulin für die Aufrechterhaltung einer normalen Glukosehomöostase benötigen. Insuman[®] Basal zugelassen zur Behandlung des Diabetes mellitus, sofern Insulin erforderlich ist. Protaphane[®] zugelassen zur Behandlung des Diabetes mellitus.</p> <p>f: Nicht berücksichtigt bei Ermittlung der Jahrestherapiekosten in den Tabelle 3-19 und Tabelle 3-20, da gem. Fachinformation nur für bestimmte Patientengruppen (z. B. schwangere Patientinnen) zu erbringen.</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Die Angaben zu zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßigen Vergleichstherapien in den Anwendungsgebieten A1) bis A3) wurden den jeweiligen Fachinformationen entnommen (1-6). Für den Wirkstoff Glimperid wird stellvertretend die Fachinformation von Amaryl[®] herangezogen; für Metformin die Fachinformation von Glucophage[®]; und für NPH-Insulin human die Fachinformationen von Huminsulin[®] Basal/Insuman[®] Basal und Protaphane[®].

Detaillierte Begründungen hierzu werden im Folgenden getrennt nach Wirkstoffen gemacht.

- **Eucreas[®], Icandra[®], Zomarist[®]** (Vildagliptin 50 mg / Metformin 850 mg – 1.000mg)
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen entsprechend der Eucreas[®]-Fachinformation:

- Vor Beginn der Behandlung mit Eucreas[®] ist eine **Bestimmung der Leberfunktionswerte** durchzuführen, um die Ausgangswerte des Patienten zu ermitteln. Während der Behandlung mit Eucreas[®] sind die Leberfunktionswerte im ersten Jahr alle drei Monate und danach in regelmäßigen Abständen zu überprüfen. Damit sind im ersten Behandlungsjahr vier Leberfunktionstests durchzuführen.
- Des Weiteren wird eine **Überwachung von Hauterkrankungen** hinsichtlich Blasenbildung und Ulzera, wie es bei diabetischen Patienten Routine ist, empfohlen. Mangels genauer Angaben zur empfohlenen Untersuchungsfrequenz wird von durchschnittlich vier Untersuchungen pro Jahr ausgegangen.
- Da Metformin über die Nieren ausgeschieden wird, sollte regelmäßig eine **Kontrolle des Serumkreatinin-Spiegels** durchgeführt werden:
 - mindestens jährlich bei Patienten mit normaler Nierenfunktion
 - mindestens zwei- bis viermal jährlich bei Patienten, deren Serumkreatinin-Spiegel an der oberen Grenze des Normbereiches liegt,
 - mindestens zwei- bis viermal jährlich bei älteren Patienten.

- **Glimepirid**

Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen entsprechend der Amaryl[®]-Fachinformation:

- Die Dosierung von Glimepirid richtet sich nach den Ergebnissen der **Blut- und Harnzuckerbestimmungen**. Bei nicht zufriedenstellender Stoffwechseleinstellung sollte die Dosis entsprechend der glykämischen Situation schrittweise, in Intervallen von etwa 1-2 Wochen, auf 2, 3 oder 4 mg Glimepirid pro Tag erhöht werden. Zur Überprüfung der Notwendigkeit einer Dosisanpassung sollten die Blut- und Harnzuckerwerte daher nach etwa 1-2 Wochen bestimmt werden. Mangels genauer Angaben zur empfohlenen Untersuchungsfrequenz wird jeweils von durchschnittlich zwei Blut- und Harnzuckerbestimmungen nach Gabe der Initialdosis ausgegangen.
- Während der Behandlung mit Glimepirid ist eine regelmäßige Kontrolle der **Leberfunktion** und des **Blutbildes** (insbesondere der Leukozyten- und Thrombozytenzahl) erforderlich. Mangels genauer Angaben zur empfohlenen Untersuchungsfrequenz wird von durchschnittlich vier Untersuchungen der Leberfunktion und des Blutbildes pro Jahr ausgegangen.

- **Metformin**

Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen entsprechend der Glucophage[®]-Fachinformation:

- 10 bis 15 Tage nach Gabe der Initialdosis sollte die Dosierung in Abhängigkeit von den **Messungen des Blutzuckerspiegels** angepasst werden. Mangels genauer Angaben zur empfohlenen Untersuchungsfrequenz wird von durchschnittlich zwei Messungen des Blutzuckerspiegels 10 bis 15 Tage nach Gabe der Initialdosis ausgegangen.
- Da Metformin über die Nieren ausgeschieden wird, sollte vor Beginn der Behandlung sowie danach in regelmäßigen Abständen eine Kontrolle der **Kreatinin-Clearance** durchgeführt werden.
 - Mindestens jährlich bei Patienten mit normaler Nierenfunktion.
 - Mindestens 2- bis 4x jährlich bei Patienten, deren Kreatinin-Clearance an der unteren Grenze des Normbereiches liegt.
 - Mindestens 2- bis 4x jährlich bei älteren Patienten.
- Bei Patienten, die zusätzlich Arzneimittel mit intrinsischer hyperglykämischer Aktivität (z. B. Glukokortikoide (systemische und lokale Anwendung) und Sympathomimetika) anwenden, können häufige Bestimmungen des Blutzuckerspiegels vor allem zu Beginn der Therapie notwendig sein (ggf. Anpassung der Dosierung). Mangels genauer Angaben zur empfohlenen Untersuchungsfrequenz wird von durchschnittlich 3-5 zusätzlichen Bestimmungen des Blutzuckerspiegels ausgegangen.

- **NPH-Insulin human**

Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen entsprechend der Huminsulin[®] Basal-Fachinformation:

- Entsprechend der Fachinformation von Huminsulin[®] Basal ist es wichtig, eine gute Kontrolle der mit Insulin behandelten Patientinnen während der Schwangerschaft beizubehalten. Eine **genaue Blutzuckerkontrolle** sowie ein allgemein guter Gesundheitszustand sind bei Schwangeren mit Diabetes besonders wichtig.

Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen entsprechend der Insuman[®] Basal-Fachinformation:

- Bei Patienten mit einer Allergie gegen tierisches Insulin wird vor einer Umstellung auf Insuman[®] Basal eine **intradermale Testung** empfohlen, da immunologische Kreuzreaktionen auftreten können.
- Besondere Vorsicht sowie eine verstärkte **Überwachung des Blutzuckers** ist bei Patienten geboten, bei denen hypoglykämische Episoden von besonderer

klinischer Bedeutung sein können, wie z. B. bei Patienten mit signifikanten Stenosen der Koronararterien oder der hirnversorgenden Blutgefäße (Risiko kardialer oder zerebraler Komplikationen bei Hypoglykämie) sowie bei Patienten mit proliferativer Retinopathie, insbesondere wenn diese nicht laserbehandelt ist (Gefahr der vorübergehenden Erblindung infolge einer Hypoglykämie).

- Interkurrente Erkrankungen erfordern eine verstärkte **Stoffwechselüberwachung**. In vielen Fällen sind **Ketonbestimmungen** im Urin angezeigt, und häufig ist eine Anpassung der Insulindosis erforderlich.
- Für Patientinnen mit vorbestehender Diabeteserkrankung oder einem Schwangerschaftsdiabetes ist eine gute Stoffwechseleinstellung während der gesamten Schwangerschaft unbedingt erforderlich. Eine sorgfältige **Überwachung des Blutzuckerspiegels** ist daher besonders wichtig.

Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen entsprechend der Protaphane[®]-Fachinformation:

- Frauen, die an Diabetes erkrankt sind und eine Schwangerschaft planen bzw. bereits schwanger sind, sollten intensiver überwacht werden.

Aus Vereinfachungsgründen werden in Tabelle 3-17 nur diejenigen zusätzlichen GKV-Leistungen aufgeführt, die in allen drei Fachinformationen genannt wurden. Zusammenfassend kann auf den Hinweisen aus den Fachinformationen von Huminsulin[®] Basal / Insuman[®] Basal und Protaphane[®] von folgender zusätzlich notwendiger GKV-Leistung bei Behandlung mit NPH-Insulin human ausgegangen werden:

- Genaue Blutzuckerkontrolle bei schwangeren Patientinnen.

Die intradermale Testung bei Patienten mit einer Allergie gegen tierisches Insulin sowie Ketonbestimmungen im Urin in bestimmten Fällen bei interkurrenten Erkrankungen wurden nicht berücksichtigt, da diese zusätzlichen Leistungen nicht konsistent in allen drei Fachinformationen aufgeführt werden, sodass davon ausgegangen wird, dass es sich hierbei um eine allein das jeweilige Arzneimittel betreffende Zusatzleistung handelt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-17 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Einheit in EUR
Grundpauschale für Fachärzte für Laboratoriumsmedizin u.a. Gebührenordnungsposition: 12220 (40 Punkte) 1x im Kalendervierteljahr abrechnungsfähig.	1,41
Leberfunktionstest Kontrolle der Leberfunktion Bestimmung von GOT, GPT, Gamma-GT Quantitative Bestimmung von Substraten, Enzymaktivitäten oder Elektrolyten (je Untersuchung) Gebührenordnungspositionen: <ul style="list-style-type: none"> • 32069 GOT • 32070 GPT • 32071 Gamma-GT 	0,25 0,25 0,25 Summe: 0,75
Überwachung von Hauterkrankungen hinsichtlich Blasenbildung und Ulzera Nicht zusätzlich berechnungsfähig.	0,00
Bestimmung des Blutzuckers Quantitative Bestimmung von Substraten, Enzymaktivitäten oder Elektrolyten (je Untersuchung) Gebührenordnungsposition: 32057 Glukose	0,25
Bestimmung des Harnzuckers Der Nachweis von Eiweiß und/oder Glukose im Harn (ggf. einschl. Kontrolle auf Ascorbinsäure) sowie die Bestimmung des spezifischen Gewichts und/oder des pH-Wertes im Harn ist nicht berechnungsfähig.	0,00
Kontrolle des Blutbildes (insbesondere der Leukozyten- und Thrombozytenzahl)	

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) ^g	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung ^h	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in EUR	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in EUR
Zu bewertendes Arzneimittel im Anwendungsgebiet A1) ^a (Anzahl der Patienten GKV: 860.182)				
Vildagliptin 50 mg / Metformin 850 mg – 1.000 mg 2x täglich	Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 im Anwen- dungsgebiet A1)	Grundpauschale für Fachärzte für Laboratoriums- medizin u.a.	4*1,41 = 5,64	4.851.426,48
Vildagliptin 50 mg / Metformin 850 mg – 1.000 mg 2x täglich	Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 im Anwen- dungsgebiet A1)	Bestimmung der Leberfunktions- werte	4*0,75 = 3,00	2.580.546,00
Vildagliptin 50 mg / Metformin 850 mg – 1.000 mg 2x täglich	Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 im Anwen- dungsgebiet A1)	Überwachung von Hauterkrankungen hinsichtlich Blasenbildung und Ulzera	0,00	0,00
Vildagliptin 50 mg / Metformin 850 mg – 1.000 mg 2x täglich	Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 im Anwen- dungsgebiet A1)	Kontrolle der Nierenfunktion	1*0,25 = 0,25	215.045,50

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)^g	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung^h	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in EUR	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in EUR
Zweckmäßige Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet A1)^a (Anzahl der Patienten GKV: 860.182)				
Glimepirid^d 1 mg-6 mg 1x täglich Metformin ^g 1 g 1-3x täglich	Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 im Anwendungsgebiet A1)	Grundpauschale für Fachärzte für Laboratoriumsmedizin u.a.	4*1,41 =5,64	4.851.426,48
Glimepirid^d 1 mg-6 mg 1x täglich Metformin ^g 1 g 1-3x täglich	Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 im Anwendungsgebiet A1)	Bestimmung des Blutzuckers	2*0,25 = 0,50	430.091,00
Glimepirid^d 1 mg-6 mg 1x täglich Metformin ^g 1 g 1-3x täglich	Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 im Anwendungsgebiet A1)	Bestimmung des Harnzuckers	0,00	0,00
Glimepirid^d 1 mg-6 mg 1x täglich Metformin ^g 1 g 1-3x täglich	Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 im Anwendungsgebiet A1)	Kontrolle der Leberfunktion	4*0,75 = 3,00	2.580.546,00
Glimepirid^d 1 mg-6 mg 1x täglich	Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 im Anwen-	Kontrolle des Blutbildes (insbesondere	4*0,50	

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) ^g	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung ^h	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in EUR	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in EUR
Metformin ^e 1 g 1-3x täglich	dungsgebiet A1)	Leukozyten- und Thrombozytenzahl)	= 2,00	1.720.364,00
Glimepirid ^c 1 mg-6 mg 1x täglich Metformin ^e 1 g 1-3x täglich	Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 im Anwendungsgebiet A1)	Messung des Blutzuckerspiegels	Bereits bei Glimepirid berücksichtigt.	Bereits bei Glimepirid berücksichtigt.
Glimepirid ^c 1 mg-6 mg 1x täglich Metformin ^e 1 g 1-3x täglich	Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 im Anwendungsgebiet A1)	Kontrolle der Kreatinin-Clearance	2*0,25 = 0,50	430.091,00
Zu bewertendes Arzneimittel im Anwendungsgebiet A2) ^b (Anzahl der Patienten GKV: 410.937)				
Vildagliptin 50 mg / Metformin 850 mg – 1.000 mg 2x täglich NPH-Insulin human ^f 35 I.E.-70 I.E. 1-2x täglich	Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 im Anwendungsgebiet A2)	Grundpauschale für Fachärzte für Laboratoriumsmedizin u.a.	4*1,41 = 5,64	2.317.684,68
Vildagliptin 50 mg / Metformin	Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 im Anwen-	Bestimmung der Leberfunktionswerte	4*0,75 = 3,00	1.232.811,00

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)^g	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung^h	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in EUR	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in EUR
850 mg – 1.000 mg 2x täglich NPH-Insulin human ^f 35 I.E.-70 I.E. 1-2x täglich	dungsgebiet A2)			
Vildagliptin 50 mg / Metformin 850 mg – 1.000 mg 2x täglich NPH-Insulin human ^f 35 I.E.-70 I.E. 1-2x täglich	Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 im Anwendungsgebiet A2)	Überwachung von Hauterkrankungen hinsichtlich Blasenbildung und Ulzera	0,00	0,00
Vildagliptin 50 mg / Metformin 850 mg – 1.000 mg 2x täglich NPH-Insulin human ^f 35 I.E.-70 I.E. 1-2x täglich	Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 im Anwendungsgebiet A2)	Kontrolle der Nierenfunktion	1*0,25 = 0,25	102.734,25

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)^g	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung^h	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in EUR	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in EUR
Zweckmäßige Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet A2)^b (Anzahl der Patienten GKV: 410.937)				
NPH-Insulin human ^f 35 I.E.-70 I.E. 1-2x täglich Metformin^e 1 g 1-3x täglich	Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 im Anwendungsgebiet A2)	Grundpauschale für Fachärzte für Laboratoriumsmedizin u.a.	2*1,41 = 2,82	1.158.842,34
NPH-Insulin human ^f 35 I.E.-70 I.E. 1-2x täglich Metformin^e 1 g 1-3x täglich	Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 im Anwendungsgebiet A2)	Messung des Blutzuckerspiegels	2*0,25 = 0,50	205.468,50
NPH-Insulin human ^f 35 I.E.-70 I.E. 1-2x täglich Metformin^e 1 g 1-3x täglich	Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 im Anwendungsgebiet A2)	Kontrolle der Kreatinin-Clearance	2*0,25 = 0,50	205.468,50
Zu bewertendes Arzneimittel im Anwendungsgebiet A3)^c (Anzahl der Patienten GKV: 93.728)				
Vildagliptin 50 mg / Metformin 850 mg –	Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 im Anwendungsgebiet A3)	Grundpauschale für Fachärzte für Laboratoriumsmedizin u.a.	4*1,41 = 5,64	528.625,92

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) ^g	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung ^h	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in EUR	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in EUR
1.000 mg 2x täglich Glimepirid ^d 1 mg-6 mg 1x täglich				
Vildagliptin 50 mg / Metformin 850 mg 1.000 mg 2x täglich Glimepirid ^d 1 mg-6 mg 1x täglich	Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 im Anwendungsgebiet A3)	Bestimmung der Leberfunktionswerte	$4 * 0,75$ $= 3,00$	281.184,00
Vildagliptin 50 mg / Metformin 850 mg 1.000 mg 2x täglich Glimepirid ^d 1 mg-6 mg 1x täglich	Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 im Anwendungsgebiet A3)	Überwachung von Hauterkrankungen hinsichtlich Blasenbildung und Ulzera	0,00	0,00
Vildagliptin 50 mg / Metformin 850 mg –	Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 im Anwendungsgebiet A3)	Kontrolle der Nierenfunktion	$1 * 0,25$ $= 0,25$	23.432,00

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) ^g	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung ^h	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in EUR	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in EUR
1.000 mg 2x täglich Glimepirid ^d 1 mg-6 mg 1x täglich				
Vildagliptin 50 mg / Metformin 850 mg – 1.000 mg 2x täglich Glimepirid^d 1 mg-6 mg 1x täglich	Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 im Anwendungsgebiet A3)	Bestimmung des Blutzuckers	2*0,25 = 0,50	46.864,00
50 mg / Metformin 850 mg – 1.000 mg 2x täglich Glimepirid^d 1 mg-6 mg 1x täglich	Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 im Anwendungsgebiet A3)	Bestimmung des Harnzuckers	0,00	0,00
Vildagliptin 50 mg / Metformin 850 mg – 1.000 mg 2x täglich	Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 im Anwendungsgebiet A3)	Kontrolle der Leberfunktion	Bereits bei Vildagliptin/Metformin berücksichtigt.	0,00

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) ^g	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung ^h	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in EUR	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in EUR
Glimepirid^d 1 mg-6 mg 1x täglich				
Vildagliptin 50 mg / Metformin 850 mg – 1.000 mg 2x täglich Glimepirid^d 1 mg-6 mg 1x täglich	Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 im Anwendungsgebiet A3)	Kontrolle des Blutbildes (insbesondere Leukozyten- und Thrombozytenzahl)	4*0,50 = 2,00	187.456,00
Zweckmäßige Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet A3) ^c (Anzahl der Patienten GKV: 93.728)				
NPH-Insulin human ^f 35 I.E.-70 I.E. 1-2x täglich Metformin^e 1 g 1-3x täglich	Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 im Anwendungsgebiet A3)	Grundpauschale für Fachärzte für Laboratoriumsmedizin u.a.	2*1,41 = 2,82	264.312,96
NPH-Insulin human ^f 35 I.E.-70 I.E. 1-2x täglich Metformin^g 1 g	Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 im Anwendungsgebiet A3)	Messung des Blutzuckerspiegels	2*0,25 = 0,50	46.864,00

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) ^g	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung ^h	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in EUR	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in EUR
1-3x täglich				
NPH-Insulin human ^f 35 I.E.-70 I.E. 1-2x täglich Metformin^c 1 g 1-3x täglich	Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 im Anwendungsgebiet A3)	Kontrolle der Kreatinin-Clearance	2*0,25 = 0,50	46.864,00

a: Eucreas[®], Icandra[®], Zomarist[®] als Zweifach-Kombinationstherapie (Vildagliptin/Metformin) bei Patienten, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit der maximal verträglichen Dosis von Metformin alleine unzureichend eingestellt ist oder die bereits mit einer Kombination aus Vildagliptin und Metformin in separaten Tabletten behandelt werden.

b: Eucreas[®], Icandra[®], Zomarist[®] als Dreifach-Kombinationstherapie mit Insulin (Vildagliptin/Metformin + Insulin) zusätzlich zu Diät und Bewegung indiziert, um die glykämische Kontrolle bei Patienten zu verbessern, wenn eine stabile Insulindosis und Metformin allein zu keiner adäquaten glykämischen Kontrolle führen.

c: Eucreas[®], Icandra[®], Zomarist[®] als Dreifach-Kombinationstherapie mit einem Sulfonylharnstoff (Vildagliptin/Metformin + SU) zusätzlich zu Diät und Bewegung bei Patienten, die mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff nicht ausreichend eingestellt werden können.

d: Glimperid (Amaryl[®]) zugelassen zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2, wenn eine Diät, körperliche Aktivität und Gewichtsreduktion allein nicht ausreichen

e: Metformin (Glucophage[®]) zugelassen zur Therapie des Diabetes mellitus Typ 2, insbesondere bei übergewichtigen Patienten, bei denen allein durch Diät und körperliche Betätigung keine ausreichende Einstellung des Blutzuckerspiegels erreicht wurde

f: Huminsulin[®] Basal zugelassen zur Behandlung von Patienten mit Diabetes mellitus, die Insulin für die Aufrechterhaltung einer normalen Glukosehomöostase benötigen. Insuman[®] Basal zugelassen zur Behandlung des Diabetes mellitus, sofern Insulin erforderlich ist. Protaphane[®] zugelassen zur Behandlung des Diabetes mellitus.

g: Bei den Zweifach- bzw. Dreifach-Kombinationstherapien jeweils diejenige Therapie in **Fettdruck**, aus deren Fachinformation sich die zusätzlich notwendige GKV-Leistung ergibt.

h: Es werden jeweils nur diejenigen zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen berücksichtigt, die für *JEDEN* Patienten durchgeführt werden sollen. Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, die nur für bestimmte Patientengruppen (z.B. schwangere Patientinnen oder Patienten, die gleichzeitig Arzneimittel mit intrinsischer hyperglykämischer Aktivität anwenden) durchgeführt werden sollen, werden nicht berücksichtigt.

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-20 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-11, sowie Abschnitt 3.2.4, Tabelle 3-12:) aus. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-20: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapie- kosten pro Patient in EUR	Jahrestherapie- kosten GKV insgesamt in EUR ^a
Anwendungsgebiet A1) ^b (Anzahl der Patienten in der GKV: 860.182)			
Vildagliptin 50 mg / Metformin 850 mg – 1.000 mg 2x täglich	Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 im Anwendungsgebiet A1)	Arzneimittel- kosten:	Arzneimittel- kosten:
		617,05	530.775.303,10
		Zusatzkosten:	Zusatzkosten:
		8,89	7.647.017,98
		Summe:	Summe:
		625,94	538.422.321,08
Glimepirid ^e 1 mg-6 mg ^e 1x täglich Metformin ^f 1 g 1-3x täglich	Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 im Anwendungsgebiet A1)	Arzneimittel- kosten:	Arzneimittel- kosten:
		64,42 - 265,86	55.412.924,44 - 228.687.986,52
		Zusatzkosten:	Zusatzkosten:
		11,64	10.012.518,48
		Summe:	Summe:
		76,06 - 277,50	65.425.442,92 - 238.700.505,00

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapie- kosten pro Patient in EUR	Jahrestherapie- kosten GKV insgesamt in EUR^a
Anwendungsgebiet A2) ^c (Anzahl der Patienten in der GKV: 410.937)			
Vildagliptin 50 mg / Metformin 850 mg – 1.000 mg 2x täglich	Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 im Anwendungsgebiet A2)	Arzneimittel- kosten: 929,73 - 1.242,41	Arzneimittel- kosten: 382.060.457,01 - 510.552.238,17
NPH-Insulin human ^g 35 I.E.- 70 I.E. 1-2x täglich		Zusatzkosten: 8,89	Zusatzkosten: 3.653.229,93
		Summe: 938,62 - 1.251,30	Summe: 385.713.686,94 - 514.205.468,10
NPH-Insulin human ^g 35 I.E.- 70 I.E. 1-2x täglich	Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 im Anwendungsgebiet A2)	Arzneimittel- kosten: 346,83 - 727,80	Arzneimittel- kosten: 142.525.279,71 - 299.079.948,60
Metformin ^f 1 g 1-3x täglich		Zusatzkosten: 3,82	Zusatzkosten: 1.569.779,34
		Summe: 350,65 - 731,62	Summe: 144.095.059,05 - 300.649.727,94
Anwendungsgebiet A3) ^d (Anzahl der Patienten in der GKV: 93.728)			
Vildagliptin 50 mg / Metformin 850 mg – 1.000 mg 2x täglich	Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 im Anwendungsgebiet A3)	Arzneimittel- kosten: 647,32 - 780,47	Arzneimittel- kosten: 60.672.008,96 - 73.151.892,16

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapie- kosten pro Patient in EUR	Jahrestherapie- kosten GKV insgesamt in EUR^a
Glimepirid ^c 1 mg-6 mg 1x täglich		Zusatzkosten: 11,39 Summe: 658,71 - 791,86	Zusatzkosten: 1.067.561,92 Summe: 61.739.570,88 - 74.219.454,08
NPH-Insulin human ^g 35 I.E.- 70 I.E. 1-2x täglich Metformin ^f 1 g 1-3x täglich	Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 im Anwendungsgebiet A3)	Arzneimittel- kosten: 346,83 - 727,80 Zusatzkosten: 3,82 Summe: 350,65 - 731,62	Arzneimittel- kosten: 32.507.682,24 - 68.215.238,40 Zusatzkosten: 358.040,96 Summe: 32.865.723,20 - 68.573.279,36

a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-11, sowie Abschnitt 3.2.4, Tabelle 3-12 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.

b: Eucreas[®], Icandra[®], Zomarist[®] als Zweifach-Kombinationstherapie (Vildagliptin/Metformin) bei Patienten, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit der maximal verträglichen Dosis von Metformin alleine unzureichend eingestellt ist oder die bereits mit einer Kombination aus Vildagliptin und Metformin in separaten Tabletten behandelt werden.

c: Eucreas[®], Icandra[®], Zomarist[®] als Dreifach-Kombinationstherapie mit Insulin (Vildagliptin/Metformin + Insulin) zusätzlich zu Diät und Bewegung indiziert, um die glykämische Kontrolle bei Patienten zu verbessern, wenn eine stabile Insulindosis und Metformin allein zu keiner adäquaten glykämischen Kontrolle führen.

d: Eucreas[®], Icandra[®], Zomarist[®] als Dreifach-Kombinationstherapie mit einem Sulfonylharnstoff (Vildagliptin/Metformin + SU) zusätzlich zu Diät und Bewegung bei Patienten, die mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff nicht ausreichend eingestellt werden können.

e: Glimepirid (Amaryl[®]) zugelassen zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2, wenn eine Diät, körperliche Aktivität und Gewichtsreduktion allein nicht ausreichen

f: Metformin (Glucophage[®]) zugelassen zur Therapie des Diabetes mellitus Typ 2, insbesondere bei übergewichtigen Patienten, bei denen allein durch Diät und körperliche Betätigung keine ausreichende Einstellung des Blutzuckerspiegels erreicht wurde

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapie- kosten pro Patient in EUR	Jahrestherapie- kosten GKV insgesamt in EUR^a
g: Huminsulin [®] Basal zugelassen zur Behandlung von Patienten mit Diabetes mellitus, die Insulin für die Aufrechterhaltung einer normalen Glukosehomöostase benötigen. Insuman [®] Basal zugelassen zur Behandlung des Diabetes mellitus, sofern Insulin erforderlich ist. Protaphane [®] zugelassen zur Behandlung des Diabetes mellitus.			
<p>Die Jahrestherapiekosten der einzelnen Komponenten werden im Folgenden kurz aufgeführt. Zur Berechnung wurde jeweils die größte im deutschen Markt verfügbare Packungsgröße zu Grunde gelegt.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eucreas[®]/Icandra[®] 50/850 30 Tabletten 2x täglich → 800,32 € • Eucreas[®]/Icandra[®] 50/850 120 Tabletten 2x täglich → 635,40 € • Eucreas[®]/Icandra[®] 50/850 180 Tabletten 2x täglich → 617,05 € • Eucreas[®]/Icandra[®] 50/1.000 30 Tabletten 2x täglich → 800,32 € • Eucreas[®]/Icandra[®] 50/1.000 120 Tabletten 2x täglich → 635,40 € • Eucreas[®]/Icandra[®] 50/1.000 180 Tabletten 1x täglich → 617,05 € • Glimepirid 180 Tabletten 1x täglich 1 mg → 30,27 € • Glimepirid 180 Tabletten 1x täglich 2 mg → 51,18 € • Glimepirid 180 Tabletten 1x täglich 3 mg → 76,22 € • Glimepirid 180 Tabletten 1x täglich 4 mg → 98,16 € • Glimepirid 180 Tabletten 1x täglich 6 mg → 163,42 • Metformin 180 Tabletten 1x täglich 1.000 mg → 34,15 € • Metformin 180 Tabletten 2x täglich 1.000 mg → 68,30 € • Metformin 180 Tabletten 3x täglich 1.000 mg → 102,44 € • NPH Insulin human 35 I.E. täglich (hier: Huminsulin Basal 100 5x10 Ampullen) → 312,68 € • NPH Insulin human 70 I.E. täglich (hier: Huminsulin Basal 100 5x10 Ampullen) → 625,36 € 			

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollten bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Im Rahmen der Auswertung der Datenbank IMS[®] Disease Analyzer wurde die Anzahl der mit Diabetes mellitus Typ 2 diagnostizierten GKV-Versicherten in Deutschland auf rund 5,309 Millionen geschätzt (hochgerechnete Zahl). Hiervon wurden schätzungsweise 4,176 Millionen (rund 79 %) medikamentös behandelt (vgl. Tabelle 3-7). Damit haben rund 21 % der mit Diabetes mellitus Typ 2 diagnostizierten GKV-Versicherten keine medikamentöse Behandlung erhalten.

Die Anzahl der Patienten in der GKV, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung in Frage kommt, wurde in Abschnitt 3.2 mit Hilfe der IMS[®] Disease Analyzer-Auswertung auf **1.201.171** geschätzt (Tabelle 3-8). Die im Analysezeitraum von Juni 2011 bis Mai 2012 gegebene Versorgungssituation mit dem zu bewertenden Arzneimittel wird im Folgenden getrennt für die Anwendungsgebiete A1) bis A3) beschrieben.

Zweifach-Kombinationstherapie (Vildagliptin / Metformin)

Von den 757.027 Patienten, die entsprechend der durchgeführten Analyse für eine orale Zweifach-Kombinationstherapie bestehend aus Vildagliptin und Metformin in Frage kommen, waren im Zeitraum der durchgeführten Analyse 125.133 Patienten auf einer Vildagliptin-Zweifach-Kombinationstherapie mit Metformin (rund 16,53 %).

Dreifach-Kombinationstherapie mit Insulin (Vildagliptin / Metformin + Insulin)

Von den 361.656 Patienten, die entsprechend der durchgeführten Analyse für eine Dreifach-Kombinationstherapie mit Insulin und Metformin in Frage kommen, waren im Zeitraum der durchgeführten Analyse 13.084 Patienten auf einer Vildagliptin-Dreifach-Kombinationstherapie mit Insulin und Metformin (rund 3,62 %).

Dreifach-Kombinationstherapie mit einem Sulfonylharnstoff (Vildagliptin / Metformin + SU)

Von den 82.488 Patienten, die entsprechend der durchgeführten Analyse für eine orale Dreifach-Kombinationstherapie mit einem Sulfonylharnstoff und Metformin in Frage kommen, waren im Zeitraum der durchgeführten Analyse 20.561 Patienten auf einer Vildagliptin-Dreifach-Kombinationstherapie mit einem Sulfonylharnstoff und Metformin (rund 24,93 %).

Da das zu bewertende Arzneimittel zum Zeitpunkt der durchgeführten Analyse nicht für alle Anwendungsgebiete eine Zulassung hatte, sind die aus der IMS Analyse abgeleiteten Versorgungsanteile noch wie folgt zu modifizieren:

Vildagliptin hat die Zulassung für die Kombinationstherapie mit Insulin erst nach dem Analysezeitraum der IMS[®] Disease Analyzer-Auswertung erhalten. Zur besseren Näherung der Versorgungsanteile für das Anwendungsgebiet A2) Dreifach-Kombinationstherapie mit Insulin

 Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

(Vildagliptin / Metformin + Insulin) werden im Folgenden die Versorgungsanteile von *Sitagliptin* herangezogen, das als erster DPP-4-Hemmer die Zulassung für die Kombinationstherapie mit Insulin (*mit* oder *ohne* Metformin) von der europäischen Arzneimittelbehörde EMA erhalten hat.

Von den 361.656 Patienten, die entsprechend der durchgeführten Analyse für eine Dreifach-Kombinationstherapie mit Insulin und Metformin in Frage kommen, waren im Zeitraum der durchgeführten Analyse 43.580 Patienten auf einer Sitagliptin-Dreifach-Kombinationstherapie mit Insulin und Metformin (rund 12,05 %).

Damit ergeben sich die geschätzten Versorgungsanteile wie folgt:

Zweifach-Kombinationstherapie (Vildagliptin / Metformin):		16,53 %	
Dreifach-Kombinationstherapie (Vildagliptin / Metformin + Insulin):	mit	12,05 %	Insulin
Dreifach-Kombinationstherapie (Vildagliptin / Metformin + SU):	mit	einem	Sulfonylharnstoff
		24,93 %	

Die Datenbasis der durchgeführten IMS[®] Disease Analyzer-Auswertung zur Schätzung der Zielpopulation des zu bewertenden Arzneimittels umfasste Verordnungsdaten im Zeitraum zwischen Juni 2011 und Mai 2012. Die in Tabelle 3-12 hergeleiteten Patientenzahlen stellen ein theoretisch mögliches und maximales Marktpotenzial dar, wohingegen die Anzahl der gemäß IMS[®] Disease Analyzer-Auswertung tatsächlich auf Vildagliptin/Metformin eingestellten Patienten eine realistische Schätzung der aktuellen Patientenanzahl wiedergibt.

Diese um eine Dunkelziffer von 1,4 % ergänzte Schätzung der Patientenzahlen wird im Folgenden als Ausgangsbasis für eine Projektion der Versorgungsanteile für die Jahre 2013-2017 verwendet. Hierzu werden die geschätzten Versorgungsanteile auf die um eine Dunkelziffer von 1,4 % ergänzte Schätzung der Patientenzahlen übertragen. Für das Jahr 2012 ergeben sich die geschätzten Patientenzahlen aus Tabelle 3-21.

Tabelle 3-21 Geschätzter Versorgungsanteil der mit Vildagliptin/Metformin behandelten Patienten im Jahr 2012 unter Berücksichtigung einer Dunkelziffer

Anwendungsgebiet	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation gem. Zulassung unter Berücksichtigung einer Dunkelziffer von 1,4 % im Jahr 2012	Geschätzter Versorgungsanteil aus IMS [®] Disease Analyzer-Auswertung	Geschätzte Anzahl der der mit Vildagliptin/Metformin behandelten GKV-Patienten unter Berücksichtigung einer Dunkelziffer von 1,4 % im Jahr 2012
Zweifach-Kombinationstherapie (Vildagliptin / Metformin)	860.182	16,53 %	142.188
Dreifach-Kombinationstherapie mit Insulin (Vildagliptin / Metformin + Insulin)	410.937	12,05 %	49.518
Dreifach-Kombinationstherapie mit einem Sulfonylharnstoff (Vildagliptin / Metformin + SU)	93.728	24,93 %	23.366
Gesamt	1.364.847	/	215.072

Wie in Abschnitt 3.2.3. beschrieben, wird es in den nächsten fünf Jahren voraussichtlich zu einer weiteren Zunahme der Diabetes mellitus Typ 2 Patienten kommen, sodass mit einer zunehmenden Anzahl an therapierten Patienten gerechnet wird.

Zur Schätzung der sich verändernden Patientenpopulation werden die gemäß Diabetes-Atlas der IDF zu erwartenden Änderungen bezüglich der Prävalenz des Diabetes mellitus Typ 2 (s. Tabelle 3-10) proportional auf die Patientenzahlen übertragen. Basierend auf den Daten der IDF kann von einer jährlichen Steigerungsrate von rund 0,6 % ausgegangen werden.

In der nachfolgenden Tabelle 3-22 ist die geschätzte Entwicklung der mit Vildagliptin/Metformin behandelten Patienten in den nächsten fünf Jahren dargestellt. Allein aufgrund der sich verändernden Erkrankungshäufigkeit des Diabetes mellitus Typ 2 kann auf Grundlage dieser Hochrechnung von **221.378** Patienten im Jahr 2017 ausgegangen werden, die mit Vildagliptin/Metformin behandelt werden (unter Ausschluss weiterer Einflussfaktoren).

Zur Prognose der Entwicklung der mit Vildagliptin/Metformin behandelten Patienten in den Jahren 2013 bis 2017 wurden die aus den Angaben des Diabetes-Atlas der IDF abgeleiteten jährlichen Steigerungsraten auf die um eine Dunkelziffer von 1,4 % ergänzten Patientenzahlen aus der IMS[®] Disease Analyzer-Auswertung übertragen.

Tabelle 3-22: Geschätzte Entwicklung der mit Vildagliptin/Metformin behandelten Patienten in den Jahren 2013-2017

Jahr	2012	2013	2014	2015	2016	2017
Diabetesfälle (20-79 Jahre) Anzahl x 1000 Berechnet basierend auf Angaben des IDF 2011	5.051,85 4	5.081,47 6	5.111,09 9	5.140,72 2	5.170,34 4	5.199,96 7
Jährliche Steigerungsrate im Vergleich zum Vorjahr Berechnet basierend auf Angaben des IDF 2011	/	0,5864%	0,5830%	0,5796%	0,5762%	0,5729%
Entwicklung der Patientenzahlen in den Jahren 2013-2017 nach Anwendungsgebieten (IMS Disease Analyzer-Auswertung ergänzt um Prognose der IDF zur Veränderung der Erkrankungshäufigkeit)						
Zweifach- Kombinationstherapie (Vildagliptin/Metformin)	142.188	143.022	143.855	144.689	145.523	146.357
Dreifach- Kombinationstherapie mit Insulin (Vildagliptin/Metformin	49.518	49.808	50.099	50.389	50.679	50.970

Jahr	2012	2013	2014	2015	2016	2017
+ Insulin)						
Dreifach-Kombinationstherapie mit SU (Vildagliptin/Metformin + SU)	23.366	23.503	23.640	23.777	23.914	24.051
Gesamt	215.072	216.333	217.594	218.855	220.116	221.378

Entsprechend des Therapiehinweises vom 18.12.2008 ist die Anwendung von Vildagliptin auf diejenigen Fälle zu beschränken, bei denen die vorhandenen kostengünstigeren Alternativen zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 wegen Kontraindikationen nicht eingesetzt werden können, unverträglich sind oder nicht zu einer adäquaten Blutzuckerkontrolle führen. Metformin und Sulfonylharnstoffe sind laut Therapiehinweis orale Antidiabetika der ersten Wahl. Wenn Glitazone unter Berücksichtigung ihrer Risiken in der Second-Line-Therapie nicht in Frage kommen und die Insulintherapie noch nicht angezeigt ist, kann Vildagliptin eine Alternative sein. Die Zulassung der fixen Kombination mit Metformin umfasst zudem nur die Gabe nach Versagen einer Monotherapie mit Metformin und nicht die initiale Therapie. Es ist daher nicht davon auszugehen, dass Vildagliptin Marktanteilsänderungen bei Metformin oder Sulfonylharnstoffen herbeiführen wird.

Das maximale Potential von Vildagliptin/Metformin kann durch mögliche Kontraindikationen reduziert werden:

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile (Tablettenkern: Hyprollose, Magnesiumstearat; Filmüberzug: Hypromellose, Titandioxid (E 171), Eisen(III)-hydroxid-oxid × H₂O (E 172), Macrogol 4000, Talkum)
- Diabetische Ketoazidose oder diabetisches Präkoma.
- Niereninsuffizienz oder Nierenfunktionsstörung, definiert als eine Kreatinin-Clearance <60ml/min
- Akute Zustände, die potenziell mit einer Veränderung der Nierenfunktion einhergehen, wie Dehydratation, schwere Infektionen, Schockzustände, intravasculäre Gabe jodhaltiger Kontrastmittel
- Akute oder chronische Erkrankungen, die eine Gewebshypoxie hervorrufen können, wie kardiale oder respiratorische Insuffizienz, ein frischer Myokardinfarkt, Schockzustand
- Einschränkung der Leberfunktion
- Akute Alkoholintoxikation, Alkoholismus
- Stillzeit

Die hergeleitete maximale Patientenzahl gemäß Zulassung (s. Tabelle 3-9) wird des Weiteren eingeschränkt durch Therapieabbrüche.

Die Abbruchraten im Versorgungsalltag lassen sich basierend auf der nicht-interventionellen Studie EDGE (LAF237A2403; s. Modul 5 M4A_LAF237A2403_Studienbericht.pdf) abschätzen. In dieser Studie wechselten 4,3 % der Patienten von der Kombinationstherapie aus Vildagliptin und Metformin auf ein anderes Therapieregime ohne Vildagliptin (1.231 von 28.442 Patienten) und beendeten somit die Vildagliptin-Therapie.

Die klinischen Studien in den unterschiedlichen Anwendungsgebieten von Vildagliptin zeigen vergleichbare Abbruchraten⁹. Aus diesem Grund lässt sich die angenommene Abbruchrate von 4,3% aus dem Versorgungsalltag für die Kombination aus Metformin und Vildagliptin auch auf die anderen Anwendungsgebiete übertragen.

Es wird davon ausgegangen, dass der Umsatzanteil im stationären Bereich gering bleibt. Dem System der GKV entstehen durch das zu bewertende Arzneimittel keine zusätzlichen Kosten, da es im Rahmen des German DRG-Systems keine Zusatzentgelte für das zu bewertende Arzneimittel gibt. Zudem besitzt das zu bewertende Arzneimittel keinen NUB-Status 1 (NUB = Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethode).

Es wurden keine Studien zu Präferenzen der Patienten in Zusammenhang mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die im Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Patienten stellen das potentielle Gesamtkollektiv im GKV-System dar. Aufgrund des Wettbewerbs unter den DPP4-Hemmern wird nur ein Teil der Patienten mit Vildagliptin/Metformin behandelt. Der geschätzte Versorgungsanteil für Vildagliptin/Metformin ergibt sich aus Tabelle 3-21.

Ferner sind zusätzlich Therapieabbruchraten zu betrachten, die in Abschnitt 3.3.4 dargestellt sind. Bei der Berechnung der Jahrestherapiekosten werden unterschiedliche Annahmen für Patienten getroffen, die die Therapie ganzjährig durchführen und solche Patienten, bei denen es zum Therapieabbruch kommt. Bei Patienten, die die Therapie ganzjährig durchführen, wird eine Behandlungsdauer von 365 Tagen angenommen. Bei Patienten, bei denen es zum Abbruch der

⁹ Abbruchdaten ausschließlich „administrative reasons“, „loss to follow-up“, „protocol violation“ und „withdrew consent“, da sich diese Abbruchgründe auf die spezielle Situation der klinischen Prüfung beziehen und nicht dem Versorgungsalltag entsprechen: A1: 7,7 % (Studie 2303, 24 Wochen), 12,1 % (52 Wochen, Studie 2338), 12,3 % (2 Jahre, Studie 2308), A2: 4,0 % (24 Wochen, Studie 23135), 7,2 % (24 Wochen, Studie 2311), A3: 1,3 % (24 Wochen, Studie 23152) (17-22).

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Therapie mit Vildagliptin kommt, wird in Ermangelung detaillierter Daten eine Behandlungsdauer von 182 Tagen angenommen. Dies stellt den Mittelwert eines Spektrums von 1-364 möglichen Behandlungstagen bei den Therapieabbrechern dar. Es ist davon auszugehen, dass dieser Wert den tatsächlichen Wert überschätzt, da sich akute Unverträglichkeiten einer neuen Therapie erfahrungsgemäß zeitnah zu ihrem Beginn manifestieren. Dies bestätigt eine supportive Analyse der Studie LAF237A2308 (18). Weitere Unsicherheit besteht bei den Kostenveränderungen für die Therapien (z. B. Festbetragsanpassungen) und den anderen einbezogenen Kostenfaktoren im zeitlichen Verlauf (z. B. Anpassungen des Einheitlichen Bewertungsmaßstabs).

Für das Jahr 2017 ergeben sich unter Berücksichtigung der Versorgungsanteile entsprechend Tabelle 3-23 reduzierte Jahrestherapiekosten gegenüber der Zielpopulation laut Zulassung aus Abschnitt 3.3.5.

Tabelle 3-23: Jahrestherapiekosten unter Berücksichtigung der Versorgungsanteile

Anwendungsgebiet	Geschätzte Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation im Jahr 2017 gem. Zulassung unter Berücksichtigung einer Dunkelziffer von 1,4 %	Geschätzter Versorgungsanteil aller Patienten	Geschätzter Versorgungsanteil aller Patienten, die ganzjährig behandelt werden	Geschätzter Versorgungsanteil aller Patienten, die die Therapie abbrechen	Jahrestherapiekosten gesamt (inkl. Zusatzkosten) in EUR unter Berücksichtigung der geschätzten Versorgungsanteile
Zweifach-Kombinationstherapie (Vildagliptin / Metformin)	885.401	16,53 % [146.357 Patienten]	15,82 % [140.063 Patienten]	0,71% [6.293 Patienten]	Kosten für ganzjährig behandelte Patienten: 87.671.034,22 € Kosten für Therapieabbrecher (182 Tage behandelt): 1.964.989,25 € Summe: 89.636.023,47 €
Dreifach-Kombinationstherapie mit Insulin (Vildagliptin / Metformin + Insulin)	422.985	12,05 % [50.970 Patienten]	11,53 % [48.778 Patienten]	0,52% [2.192 Patienten]	Kosten für ganzjährig behandelte Patienten: 45.784.006,36 €- 61.035.911,40 € Kosten für Therapieabbrecher (182 Tage behandelt): 1.026.206,72 €- 1.367.961,44 € Summe: 46.810.213,08 €- 62.403.872,84 €

Anwendungs- gebiet	Geschätzte Anzahl der GKV-Patienten in der Ziel- population im Jahr 2017 gem. Zulassung unter Be- rücksichtigung einer Dunkel- ziffer von 1,4 %	Geschätzter Versor- gungsanteil aller Patienten	Geschätzter Versor- gungsanteil aller Patienten, die ganzjährig behandelt werden	Geschätzter Versor- gungsanteil aller Patienten, die die Therapie abbrechen	Jahrestherapiekosten gesamt (inkl. Zusatzkosten) in EUR unter Berücksichtigung der geschätzten Versorgungsanteile
Dreifach- Kombinations- therapie mit SU (Vildagliptin / Metformin + SU)	96.476	24,93 % [24.051 Patienten]	23,86 % [23.017 Patienten]	1,07% [1.034 Patienten]	Kosten für ganzjährig behandelte Patienten: 15.161.528,07 €- 18.226.241,62 € Kosten für Therapieabbre- cher (182 Tage behandelt): 340.020,56 €- 408.678,16 € Summe: 15.501.548,63 €- 18.634.919,78 €
Gesamt	1.404.862	221.378	211.858	9.519	Kosten für ganzjährig behandelte Patienten: 148.616.568,65 €- 166.933.187,24 € Kosten für Therapieabbre- cher (182 Tage behandelt): 3.331.216,53 €- 3.741.628,85 € Summe: 151.947.785,18 €- 170.674.816,09 €

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Zur Identifikation der für die Abschnitte 3.3.1 bis 3.3.6 verwendeten Quellen wurde keine systematische Recherche durchgeführt.

Grundlage der Angaben zur Behandlungsdauer, zum Verbrauch sowie zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen waren die jeweiligen Fachinformationen des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapien (1-6). Für die Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch wurde teilweise auf Angaben der amtlichen Fassung der

Anatomisch-Therapeutisch-Chemischen (ATC) Klassifikation mit definierten Tagesdosen (DDD) zurück gegriffen (9;10). Zusätzlich wurde hierfür der Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Nutzenbewertung von Linagliptin herangezogen (8).

Die Angaben zu den Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapien basieren auf Informationen, die der großen deutschen Spezialitätentaxe (Lauer-Taxe) entnommen wurden (Stand 15.02.2013) (14).

Die Angaben zu den Kosten für die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Einheit bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation, insbesondere Angaben zur ärztlichen Honorierung und zu Laborleistungen, wurden dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab für ärztliche Leistungen der Kassenärztlichen Bundesvereinigung in der Fassung mit Wirkung vom 01. Januar 2013 entnommen (17).

Die Angaben zu den Versorgungsanteilen basieren auf den realen Verordnungsdaten entsprechend der Auswertung der IMS[®] Disease Analyzer Datenbank (19).

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

- (1) Novartis. Fachinformation Eucreas - Oktober 2012. 2012.
- (2) Sanofi Aventis. Fachinformation Amaryl - Juni 2011. 2011.
- (3) Merck. Fachinformation Glucophage - Oktober 2010. 2010.
- (4) Novo Nordisk. Fachinformation Protaphane - April 2011. 2011.
- (5) Sanofi Aventis. Fachinformation Insuman Basal - Juli 2012. 2012.
- (6) Lilly. Fachinformation Huminsulin - Juni 2012. 2012.
- (7) Matthaei S, Bierwirth R, Fritsche A, Gallwitz B, Häring H-U, Joost H-G, et al. Medikamentöse antihyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 - Update der Evidenzbasierten Leitlinie der Deutschen Diabetes-Gesellschaft. Diabetologie 2009;4:32-64.
- (8) Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Linagliptin. 29-3-2012.

- (9) GKV-Arzneimittelindex im wissenschaftlichen Institut der AOK (WIdO) des AOK-Bundesverbandes GbR. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI); 2013.
- (10) Fricke U, Guenther J, Zawinell A, Zeidan R. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt. Methodik der ATC-Klassifikation und DDD-Festlegung. ATC-Index mit DDD-Angaben des GKV-Arzneimittelindex mit Stand 4/2012. 2012. Berlin.
- (11) Statistisches Bundesamt. Ergebnisse zum gesundheitsrelevanten Verhalten des Mikrozensus 2009, Körpermaße nach Altersgruppen. Stand: 2009; URL: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/GesundheitszustandRelevantesVerhalten/Tabellen/Koerpermasse.html> (abgerufen am 16. Dec 2012).
- (12) Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Linagliptin. Stand: 2013 February 21; URL: http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1654/2013-02-21_AM-RL-XII_Linagliptin.pdf
- (13) Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Festbeträge anstelle von Verordnungseinschränkungen: Sämtliche in Deutschland verfügbaren Insulinanaloge wieder zu Lasten der GKV verordnungsfähig. Stand: 2013 February 21; URL: <http://www.g-ba.de/institution/presse/pressemitteilungen/476/>
- (14) Lauer. Lauertaxe. 15-2-2013.
- (15) ABDA. Deutscher Apothekerverband: Resolution zum Kassenabschlag. Stand: 2012 November 27; URL: http://www.abda.de/52+B6JmNIYXNoPWYxY2U2MmJIN2FjZTIxYzhIMjcwN2IzOWJhNzdjNmQ0JnR4X3R0bmV3cyU1QmJhY2tQaWQlNUQ9MTA4OSZ0eF90dG5ld3MINUJ0dF9uZXdzJTVEPTIxNzQ_.html
- (16) Fünftes Buch Sozialgesetzbuch - Gesetzliche Krankenversicherung - (Artikel 1 des Gesetzes vom 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477), das zuletzt durch Artikel 3 des Gesetzes vom 23. Oktober 2012 (BGBl. I S. 2246) geändert worden ist. 2012.
- (17) Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab für Ärztliche Leistungen. Stand: 2012 December 18;
- (18) Novartis Pharmaceuticals. A multicenter, randomized, double-blind, active controlled study to compare the long-term effect of treatment with LAF237 50 mg bid to glimepiride up to 6 mg daily as add-on therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy (CLAF237A2308) - Clinical Study Report. 2008 Nov 11.
- (19) IMS HEALTH GmbH & Co.OHG. Typ 2 Diabetiker - Therapiesegmente. 2012 Nov 22.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fach- und Gebrauchsinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgenden Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung von Vildagliptin werden in der Fachinformation benannt (1):

3.4.1.1 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die Dosierung der antihyperglykämischen Therapie mit Vildagliptin/Metformin sollte individualisiert auf Basis des gegenwärtigen Therapieregimes, der Wirksamkeit und Verträglichkeit für den Patienten erfolgen, ohne die empfohlene Tageshöchstdosis von 100mg Vildagliptin zu überschreiten. Bei Patienten, die mit der maximal verträglichen Metformin-Monotherapie nicht adäquat eingestellt sind, sollte die Startdosis von Vildagliptin/Metformin Vildagliptin 50 mg zweimal täglich und die bisher eingenommene Dosis von Metformin beinhalten. Patienten, die von der Einnahme von Vildagliptin und Metformin als separate Tabletten umgestellt werden sollten mit der Dosierung von Vildagliptin und Metformin initiiert werden, wie sie auch bisher eingenommen wurde.

Bei Patienten, die mit einer Zweifachkombination aus Metformin und einem Sulfonylharnstoff oder mit einer Zweifachkombinationstherapie mit Insulin und der maximal verträglichen Dosis von Metformin nicht ausreichend eingestellt sind sollte die Dosierung von Vildagliptin/Metformin Vildagliptin 50mg zweimal täglich und eine Dosis von Metformin ähnlich der bisher eingenommenen Dosis beinhalten.

Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit einer oralen Dreifachkombination von Vildagliptin mit Metformin in Kombination mit einem Thiazolidindion wurden nicht ermittelt.

Die Einnahme von Vildagliptin/Metformin zu oder kurz nach einer Mahlzeit kann gastrointestinale Symptome reduzieren, die mit Metformin assoziiert sind. Nahrung hat keinen Einfluss auf Umfang und Geschwindigkeit der Resorption von Vildagliptin. Umfang und Geschwindigkeit der Resorption von Metformin aus Vildagliptin/Metformin 50mg/1000 mg wurden bei der Anwendung mit Nahrungsmitteln verringert. Nach oraler Anwendung im nüchternen Zustand wird Vildagliptin rasch resorbiert und erreicht Plasmaspitzenkonzentrationen nach 1,7 Stunden. Bei Gabe mit Nahrungsmitteln verlängert sich die Zeit bis zum Erreichen der Plasmaspitzenkonzentrationen geringfügig auf 2,5 Stunden, die Gesamtexposition (AUC) ändert sich jedoch nicht. Die Gabe von Vildagliptin mit Nahrungsmittel führt zu einem geringeren C_{max} -

Wert (19 %). Die Größe der Veränderung ist jedoch klinisch nicht relevant, so dass Vildagliptin mit oder ohne Nahrung gegeben werden kann. Die absolute Bioverfügbarkeit beträgt 85 % (Resorption). Nach oraler Anwendung von Metformin wird die maximale Plasmakonzentration (C_{max}) nach etwa 2,5 h erreicht. Die absolute Bioverfügbarkeit einer 500-mg-Metformin-Tablette ist bei gesunden Probanden etwa 50 – 60 %. Die Resorption von Metformin ist nach oraler Anwendung unvollständig und zeigt Sättigungscharakter. Unter den üblichen Metformin-Dosen und Behandlungsschemata werden Steady-State-Plasmakonzentrationen innerhalb von 24 – 48 h erreicht und betragen im Allgemeinen unter 1 µg/ml. Durch die Aufnahme von Nahrung wird die Resorption von Metformin verringert und leicht verzögert. Nach Gabe einer Dosis von 850 mg war die maximale Plasmakonzentration um 40 % niedriger, die AUC um 25 % reduziert und die Zeit bis zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentration um 35 Minuten verlängert. Die klinische Relevanz dieser Abnahme ist unbekannt.

3.4.1.2 Zusätzliche Informationen für spezielle Patientengruppen

Eingeschränkte Funktion der Niere: Vildagliptin/Metformin sollte bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance <60 ml/min nicht angewendet werden.

Eingeschränkte Funktion der Leber: Vildagliptin/Metformin sollte bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion nicht angewendet werden. Dies schließt Patienten ein, die bereits vor der Behandlung einen Anstieg von Alanin-Aminotransferase (ALT) oder Aspartat-Aminotransferase (AST) auf mehr als das 3fache der Obergrenze des Normbereichs (ULN) hatten.

Ältere Patienten (> 65 Jahre): Da Metformin über die Nieren ausgeschieden wird und ältere Patienten zu Einschränkungen der Nierenfunktion neigen, sollte bei älteren Patienten, die Vildagliptin/Metformin einnehmen, regelmäßig die Nierenfunktion überwacht werden.

Kinder und Jugendliche (< 18 Jahre): Vildagliptin/Metformin wird nicht empfohlen für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen (<18 Jahren). Die Sicherheit und Wirksamkeit von Vildagliptin/Metformin bei Kindern und Jugendlichen (<18 Jahren) ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

3.4.1.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile.
- Diabetische Ketoazidose oder diabetisches Präkoma.
- Niereninsuffizienz oder Nierenfunktionsstörung, definiert als eine Kreatinin-Clearance <60ml/min
- Akute Zustände, die potenziell mit einer Veränderung der Nierenfunktion einhergehen wie Dehydratation, schwere Infektionen, Schockzustände, intravasculäre Gabe jodhaltiger Kontrastmittel
- Akute oder chronische Erkrankungen, die eine Gewebshypoxie hervorrufen können, wie kardiale oder respiratorische Insuffizienz, ein frischer Myokardinfarkt, Schockzustand.
- Einschränkung der Leberfunktion
- Akute Alkoholintoxikation, Alkoholismus.
- Stillzeit

3.4.1.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Allgemein: Vildagliptin/Metformin ist kein Ersatz für Insulin bei insulinbedürftigen Patienten und darf bei Patienten mit Typ-1-Diabetes nicht angewendet werden.

Laktatazidose: Bei der Laktatazidose handelt es sich um eine sehr seltene, jedoch schwerwiegende metabolische Komplikation, die durch eine Akkumulation von Metformin verursacht werden kann. Die bisher bekannt gewordenen Fälle von Laktatazidose bei mit Metformin behandelten Patienten betrafen vorwiegend Diabetiker mit schwerer Niereninsuffizienz. Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion kann die Laktatausscheidung verzögert sein. Die Inzidenz der Laktatazidose kann und sollte durch die Erfassung von weiteren Risikofaktoren reduziert werden, wie ein schlecht eingestellter Diabetes, Ketose, längeres Fasten, übermäßiger Alkoholkonsum, Leberinsuffizienz und alle mit einer Hypoxie einhergehenden Zustände

Nierenfunktionsstörung: Da Metformin über die Nieren ausgeschieden wird, sollte regelmäßig eine Kontrolle des Serumkreatinin-Spiegels durchgeführt werden (mindestens jährlich bei Patienten mit normaler Nierenfunktion und mindestens zwei- bis viermal jährlich bei Patienten, deren Serumkreatinin-Spiegel an der oberen Grenze des Normbereiches liegt, sowie bei älteren Patienten). Eine eingeschränkte Nierenfunktion ist bei älteren Patienten häufig und asymptomatisch. Besondere Vorsicht ist in Situationen angebracht, in denen es zu einer Einschränkung der Nierenfunktion kommen kann, wie zum Beispiel bei Beginn einer Therapie mit Antihypertensiva oder Diuretika oder mit NSAIDs.

Leberfunktionsstörung: Patienten mit Leberfunktionsstörungen dürfen nicht mit Vildagliptin/Metformin behandelt werden. Dies schließt Patienten ein, die bereits vor der Behandlung einen Anstieg von ALT oder AST auf mehr als das 3-Fache der Obergrenze des Normbereichs hatten.

Monitoring der Leberenzyme: Es wurden seltene Fälle von Leberfunktionsstörungen (einschließlich Hepatitis) berichtet. In diesen Fällen waren die Patienten im Allgemeinen asymptomatisch, zeigten keine klinischen Folgeerscheinungen und die Leberfunktion normalisierte sich nach Absetzen der Behandlung. Vor Beginn der Behandlung mit Vildagliptin/Metformin ist eine Bestimmung der Leberfunktionswerte durchzuführen, um die Ausgangswerte des Patienten zu bestimmen. Während der Behandlung mit Vildagliptin/Metformin sind die Leberfunktionswerte im ersten Jahr alle drei Monate und danach in regelmäßigen Abständen zu überprüfen. Bei Patienten, die erhöhte Transaminasespiegel entwickeln, sollte der Befund ein zweites Mal überprüft werden, um das Ergebnis zu bestätigen. Bis zur Normalisierung der/des abnormen Werte(s) sollte die Leberfunktion dieser Patienten häufig kontrolliert werden. Bei einem Anstieg von AST oder ALT auf das 3-Fache der Obergrenze des Normbereichs oder darüber hinaus wird empfohlen, Vildagliptin/Metformin abzusetzen. Patienten, die Gelbsucht oder andere Symptome entwickeln, die auf eine Leberfunktionsstörung hindeuten, müssen Vildagliptin/Metformin absetzen.

Nach Absetzen der Behandlung mit Vildagliptin/Metformin und Normalisierung der Leberfunktionswerte darf die Behandlung mit Vildagliptin/Metformin nicht wieder begonnen werden.

Herzinsuffizienz: Da keine Erfahrungen aus klinischen Studien zur Anwendung von Vildagliptin bei Patienten mit Herzinsuffizienz NYHA III-IV vorliegen, wird eine Anwendung bei diesen Patienten nicht empfohlen. Metformin ist bei Patienten mit Herzinsuffizienz kontraindiziert, weshalb auch Vildagliptin/Metformin in dieser Patientenpopulation kontraindiziert ist.

Hauterkrankungen: In nicht klinischen toxikologischen Studien wurden Hautläsionen wie Blasenbildung und Ulzera an Extremitäten von Affen berichtet. Obwohl in klinischen Studien keine erhöhte Inzidenz von Hautläsionen beobachtet wurde, gibt es nur begrenzte Erfahrung bei Patienten mit diabetischen Hautkomplikationen. Nach der Markteinführung wurden bullöse und exfoliative Hautläsionen berichtet. Daher wird eine Überwachung von Hauterkrankungen hinsichtlich Blasenbildung und Ulzera, wie es bei diabetischen Patienten Routine ist, empfohlen.

Pankreatitis: Nach Markteinführung wurden im Rahmen der Spontanberichterstattung Fälle von akuter Pankreatitis als Nebenwirkung gemeldet. Die Patienten sollten deshalb über die charakteristischen Symptome einer akuten Pankreatitis informiert werden: Andauernde, starke abdominale Schmerzen. Nach Absetzen von Vildagliptin wurde eine Rückbildung der Pankreatitiden beobachtet. Bei Verdacht auf eine Pankreatitis sollten Vildagliptin und andere potenziell infrage kommende Arzneimittel abgesetzt werden.

Hypoglykämien: Sulfonylharnstoffe sind als Ursache von Hypoglykämie bekannt. Patienten, die Vildagliptin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff erhalten, sind möglicherweise einem Hypoglykämierisiko ausgesetzt. Daher kann eine niedrigere Dosierung des Sulfonylharnstoffs in Betracht gezogen werden, um das Risiko einer Hypoglykämie zu reduzieren.

Chirurgische Eingriffe: Aufgrund des Wirkstoffs Metformin in der Fixkombination sollte die Behandlung 48 Stunden vor einem elektiven operativen Eingriff unter Vollnarkose abgesetzt und in der Regel nicht früher als 48 Stunden nach dem Eingriff fortgesetzt werden.

Gabe von jodhaltigen Kontrastmitteln: Die intravaskuläre Gabe jodhaltiger Kontrastmittel bei radiologischen Untersuchungen kann zu Niereninsuffizienz führen. Wegen des Wirkstoffs Metformin sollte Vildagliptin/Metformin vor oder während und bis 48 Stunden nach der Untersuchung abgesetzt werden. Die Fortsetzung der Therapie sollte erst erfolgen, wenn durch eine neuerliche Untersuchung eine normale Nierenfunktion festgestellt wurde.

3.4.1.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Vildagliptin hat ein geringes Wechselwirkungspotenzial mit gleichzeitig angewendeten anderen Arzneimitteln. Da Vildagliptin kein Substrat für das Enzym Cytochrom P (CYP) 450 ist und CYP-450-Enzyme weder hemmt noch induziert, ist eine Interaktion mit gleichzeitig gegebenen

Arzneimitteln, die über dieses System verstoffwechselt werden, es hemmen oder induzieren, nicht wahrscheinlich.

Kombination von Vildagliptin mit Pioglitazon, Metformin und Glibenclamid: Ergebnisse aus Studien, die mit diesen oralen Antidiabetika durchgeführt wurden, zeigten keine klinisch relevanten pharmakokinetischen Wechselwirkungen.

Digoxin (Pgp-Substrat), Warfarin (CYP2C9-Substrat): Klinische Studien mit gesunden Probanden zeigten keine klinisch relevanten pharmakokinetischen Wechselwirkungen. Dies wurde jedoch nicht in der Zielpopulation nachgewiesen.

Kombinationen von Vildagliptin mit Amlodipin, Ramipril, Valsartan oder Simvastatin: Mit Amlodipin, Ramipril, Valsartan oder Simvastatin wurden Arzneimittelinteraktionsstudien an gesunden Probanden durchgeführt. In diesen Studien beobachtete man keine klinisch relevanten pharmakokinetischen Wechselwirkungen nach gleichzeitiger Anwendung mit Vildagliptin. Wie auch bei anderen oralen Antidiabetika könnte die blutzuckersenkende Wirkung von Vildagliptin durch bestimmte Wirkstoffe, einschließlich Thiaziden, Kortikosteroiden, Schilddrüsenarzneimitteln und Sympathomimetika verringert werden.

Nicht zu empfehlende Kombinationen mit Metformin: Wegen des Wirkstoffs Metformin in Vildagliptin/Metformin besteht bei akuter Alkoholintoxikation ein erhöhtes Risiko für eine Laktatazidose (besonders im Zusammenhang mit Fasten, Mangelernährung oder Leberinsuffizienz, siehe Abschnitt 4.4). Alkoholkonsum und alkoholhaltige Arzneimittel sind zu meiden. Kationische Wirkstoffe, die über eine renale tubuläre Sekretion eliminiert werden (z. B. Cimetidin) können mit Metformin in Wechselwirkung treten, da sie um gemeinsame tubuläre Transportsysteme in den Nieren konkurrieren. Dies kann zu einer verzögerten Ausscheidung von Metformin führen und somit das Risiko einer Laktatazidose erhöhen. Eine Studie an gesunden Probanden zeigte, dass sich bei Gabe von zweimal täglich 400mg Cimetidin die Metformin-Gesamtexposition (AUC) um 50% erhöhte. Deshalb sollte bei gleichzeitiger Gabe kationischer Arzneimittel, die über die renale tubuläre Sekretion sezerniert werden, eine engmaschige Blutzuckerkontrolle und Dosisanpassung im Bereich der empfohlenen Dosierung sowie Änderungen der Diabetes-Therapie in Betracht gezogen werden. Durch die intravaskuläre Gabe jodhaltiger Kontrastmittel kann es zu Niereninsuffizienz und damit zur Akkumulation von Metformin kommen, so dass ein erhöhtes Risiko einer Laktatazidose besteht. Metformin sollte vor oder während und bis 48 Stunden nach der Untersuchung abgesetzt werden. Die Fortsetzung der Therapie sollte erst erfolgen, wenn durch eine neuerliche Untersuchung eine normale Nierenfunktion festgestellt wurde.

Kombinationen mit Metformin, bei denen Vorsicht geboten ist: Glukokortikoide, Beta-2-Agonisten und Diuretika besitzen eine intrinsische hyperglykämische Aktivität. Der Patienten ist darüber zu informieren und sein Blutzuckerspiegel vor allem zu Beginn der Therapie in kürzeren Abständen zu messen. Desweiteren ist die Dosierung von Vildagliptin/Metformin, sofern notwendig, während der gleichzeitigen Anwendung mit einem dieser Arzneimittel sowie nach dessen Absetzen anzupassen. Angiotensin-Conversions-Enzym-Hemmer (ACE-Hemmer) können

zu einer Senkung des Blutzuckerspiegels führen. Die Dosierung des Antidiabetikums sollte, sofern notwendig, während der Therapie mit dem anderen Arzneimittel sowie nach dessen Absetzen angepasst werden.

3.4.1.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft: Es liegen keine hinreichenden Daten für die Anwendung von Vildagliptin/Metformin bei Schwangeren vor. Für Vildagliptin haben tierexperimentelle Studien bei hohen Dosen Reproduktionstoxizität gezeigt. Für Metformin haben tierexperimentelle Studien keine Reproduktionstoxizität gezeigt. Tierexperimentelle Studien mit Vildagliptin und Metformin zeigten keine Teratogenität, jedoch fetotoxische Effekte in Dosen, die für das Muttertier toxisch waren (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Vildagliptin/Metformin sollte nicht während der Schwangerschaft verwendet werden.

Stillzeit: Tierexperimentelle Studien zeigten, dass sowohl Vildagliptin als auch Metformin in die Muttermilch ausgeschieden werden. Es ist nicht bekannt, ob Vildagliptin beim Menschen in die Muttermilch übergeht, allerdings wird Metformin in geringen Dosen in die menschliche Muttermilch sezerniert. Wegen des potenziellen Risikos für eine Hypoglykämie beim Neugeborenen im Zusammenhang mit Metformin und aufgrund fehlender Daten beim Menschen hinsichtlich Vildagliptin sollte Vildagliptin/Metformin nicht bei stillenden Frauen angewendet werden

Fertilität: Es wurden keine Studien zur Auswirkung von Vildagliptin/Metformin auf die menschliche Fruchtbarkeit durchgeführt.

3.4.1.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Patienten, bei denen Schwindel als Nebenwirkung auftritt, sollten kein Fahrzeug führen oder Maschinen bedienen.

3.4.1.8 Überdosierung

Informationen zu Überdosierungen mit Vildagliptin sind begrenzt. Eine starke Überdosierung von Metformin (oder ein gleichzeitig bestehendes Laktatazidose-Risiko) kann zum Auftreten einer Laktatazidose führen. Dabei handelt es sich um einen medizinischen Notfall, der im Krankenhaus behandelt werden muss. Die wirksamste Methode zur Entfernung von Metformin ist die Hämodialyse. Im Gegensatz dazu kann Vildagliptin durch Hämodialyse nicht entfernt werden, jedoch der durch Hydrolyse entstehende Hauptmetabolit (LAY 151). Supportive Behandlungsmaßnahmen werden empfohlen.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Die oben aufgeführten Anforderungen gelten gleichermaßen für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

3.4.2 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Anhang IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des European Public Assessment Reports (EPAR) für das zu bewertende Arzneimittel ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Für Vildagliptin liegen keine Einschränkungen in der Zulassung vor. Somit existiert auch kein Anhang IV des European Public Assessment Reports (EPAR) für Vildagliptin.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Die oben aufgeführten Anforderungen gelten gleichermaßen für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

3.4.3 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgenden Angaben stammen aus der aktuell gültigen Fassung des EU-Risk-Management-Plans (2).

Tabelle 3-24: Informationen zum Risk-Management-Plan

Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Pharmakovigilanz-Aktivitäten (Routine- und zusätzliche Maßnahmen)	Vorgeschlagene Risikominimierungs-Maßnahmen (Routine- und zusätzliche Maßnahmen) inkl Umsetzung in der Fachinformation
Identifizierte Risiken		
Anstieg der	Routine-Pharmakovigilanz-	Risikobeschreibung in Fachinformation.

Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Pharmakovigilanz-Aktivitäten (Routine- und zusätzliche Maßnahmen)	Vorgeschlagene Risikominimierungs-Maßnahmen (Routine- und zusätzliche Maßnahmen) inkl Umsetzung in der Fachinformation
<p>Lebertransaminasen und Arzneimittelinduzierte Leberschädigung (DILI)</p>	<p>Aktivitäten.</p> <p>Gezielte Nachverfolgung von schwerwiegenden Ereignissen mittels Fragebögen/Checklisten.</p> <p>Europäische Langzeit-Beobachtungs-Studien nach der Zulassung (Studie LAF237A2401)</p> <p>Arzneimittelanwendungsstudie (LAF237A2402).</p> <p>Multinationale, multi-zentrische, prospektive Kohortenstudie nach Zulassung (beobachtend) (LAF237A2403)</p>	<p>Pkt. 4.2. Dosierung, Art und Dauer der Anwendung:</p> <p>Eucreas sollte bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion nicht angewendet werden. Dies schließt Patienten ein, die bereits vor der Behandlung einen Anstieg von Alanin-Aminotransferase (ALT) oder Aspartat- Aminotransferase (AST) auf mehr als das 3fache der Obergrenze des Normbereichs (ULN) hatten</p> <p>Pkt. 4.4. Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung:</p> <p>Es wurden seltene Fälle von Leberfunktionsstörung (einschließlich Hepatitis) unter Vildagliptin berichtet. In diesen Fällen waren die Patienten im Allgemeinen asymptomatisch, zeigten keine klinischen Folgeerscheinungen und die Leberfunktion normalisierte sich nach Absetzen der Behandlung. Vor Beginn der Behandlung mit Eucreas ist eine Bestimmung der Leberfunktionswerte durchzuführen, um die Ausgangswerte des Patienten zu ermitteln. Während der Behandlung mit Eucreas sind die Leberfunktionswerte im ersten Jahr alle drei Monate und danach in regelmäßigen Abständen zu überprüfen. Bei Patienten, die erhöhte Transaminasenspiegel entwickeln, sollte der Befund ein zweites Mal überprüft werden, um das Ergebnis zu bestätigen. Bis zur Normalisierung der/des abnormenWerte(s) sollten die Leberenzyme dieser Patienten häufig kontrolliert werden. Bei einem Anstieg von AST oder ALT auf das 3fache der Obergrenze des Normbereichs oder darüber hinaus wird empfohlen, Eucreas abzusetzen. Patienten, die Gelbsucht oder andere Symptome entwickeln, die auf eine Leberfunktionsstörung hindeuten, müssen Eucreas absetzen.</p> <p>Nach Absetzen der Behandlung mit Eucreas und Normalisierung der Leberfunktionswerte darf die Behandlung mit Eucreas nicht wieder begonnen werden.</p> <p>Pkt. 4.8. Nebenwirkungen:</p> <p>Es wurden seltene Fälle von Leberfunktionsstörung (einschließlich Hepatitis) berichtet. In diesen Fällen waren die Patienten im Allgemeinen asymptomatisch, zeigten keine klinischen Folgeerscheinungen und die Leberfunktion normalisierte sich nach Absetzen der Behandlung. In kontrollierten Monotherapie- und Kombinationsstudien mit einer Dauer bis zu 24 Wochen betrug die Inzidenz von ALT- oder AST-Erhöhungen auf das 3-Fache der Obergrenze des Normbereichs und darüber hinaus (Nachweis bei mindestens mindestens zwei aufeinanderfolgenden Messungen oder bei der letzten Visite während der Behandlung) unter 50mg Vildagliptin 1x täglich 0,2 %, unter Vildagliptin 50 mg 2x täglich 0,3% und unter allen Vergleichs-</p>

Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Pharmakovigilanz-Aktivitäten (Routine- und zusätzliche Maßnahmen)	Vorgeschlagene Risikominimierungs-Maßnahmen (Routine- und zusätzliche Maßnahmen) inkl Umsetzung in der Fachinformation
		wirkstoffen 0,2%. Diese Erhöhungen der Transaminasen waren im Allgemeinen asymptomatisch, nicht progredient und nicht mit Cholestase oder Gelbsucht assoziiert..
Angioödem	<p>Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten.</p> <p>Gezielte Nachverfolgung mittels Fragebögen/Checklisten.</p> <p>Europäische Langzeit-Beobachtungs-Studien nach der Zulassung (Studie LAF237A2401)</p> <p>Multinationale, multi-zentrische, prospektive Kohortenstudie nach Zulassung (beobachtend) (LAF237A2403)</p>	<p>Risikobeschreibung in Fachinformation.</p> <p>Pkt. 4.8. Nebenwirkungen:</p> <p>Unter Vildagliptin wurden seltene Fälle von Angioödem berichtet, ähnlich der Zahl in der Kontrollgruppe. Über eine größere Anzahl von Fällen wurde bei gleichzeitiger Gabe von Vildagliptin mit Angiotensin-Conversions-Enzym-Hemmern (ACE-Hemmer) berichtet. Der Großteil der Ereignisse war schwach ausgeprägt und verschwand mit fortlaufender Vildagliptin-Behandlung.</p>
Akute Pankreatitis	<p>Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten.</p> <p>Europäische Langzeit-Beobachtungs-Studien nach der Zulassung (Studie LAF237A2401)</p> <p>Multinationale, multi-zentrische, prospektive Kohortenstudie nach Zulassung (beobachtend) (LAF237A2403)</p>	<p>Aufnahme der Pankreatitis als unerwünschtes Ereignis (post-marketing Erfassung) in Pkt. 4.8</p> <p>Pkt. 4.8. Nebenwirkungen:</p> <p>Spontanmeldungen nach Markteinführung - Tabelle 6</p> <p>Nebenwirkungen nach Markteinführung:</p> <p>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:</p> <p>Pankreatitis</p>
Laktatazidose	<p>Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten.</p> <p>Stratifizierte Analyse nach Alter und Nierenfunktion</p> <p>Europäische Langzeit-Beobachtungs-Studien nach der Zulassung (Studie LAF237A2401)</p>	<p>Risikobeschreibung in Fachinformation</p> <p>Pkt. 4.4. Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung:</p> <p>Bei der Laktatazidose handelt es sich um eine sehr seltene, jedoch schwerwiegende metabolische Komplikation, die durch eine Akkumulation von Metformin verursacht werden kann. Die bisher bekannt gewordenen Fälle von Laktatazidose bei mit Metformin behandelten Patienten betrafen vorwiegend Diabetiker mit schwerer Niereninsuffizienz. Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion kann die Laktatausscheidung verzögert sein. Die Inzidenz der Laktatazidose kann und sollte durch die Erfassung von weiteren Risikofaktoren reduziert werden, wie ein schlecht eingestellter Diabetes, Ketose, längeres Fasten, übermäßiger Alkoholkonsum,</p>

Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Pharmakovigilanz-Aktivitäten (Routine- und zusätzliche Maßnahmen)	Vorgeschlagene Risikominimierungs-Maßnahmen (Routine- und zusätzliche Maßnahmen) inkl Umsetzung in der Fachinformation
		Leberinsuffizienz und alle mit einer Hypoxie einhergehenden Zustände
Hautläsionen	<p>Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten.</p> <p>Gezielte Nachverfolgung von schwerwiegenden Ereignissen mittels Fragebögen/Checklisten.</p> <p>Europäische Langzeit-Beobachtungs-Studie nach der Zulassung (Studie LAF237A2401).</p>	<p>Risikobeschreibung siehe Fachinformation.</p> <p>Pkt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</p> <p>In nicht klinischen toxikologischen Studien wurden Hautläsionen wie Blasenbildung und Ulzera an Extremitäten von Affen berichtet. Obwohl in klinischen Studien keine erhöhte Inzidenz von Hautläsionen beobachtet wurde, gibt es nur begrenzte Erfahrung bei Patienten mit diabetischen Hautkomplikationen. Des Weiteren wurden nach der Markteinführung bullöse und exfoliative Hautläsionen berichtet. Daher wird eine Überwachung von Hauterkrankungen hinsichtlich Blasenbildung und Ulzera, wie es bei diabetischen Patienten Routine ist, empfohlen.</p> <p>Pkt. 4.8. Nebenwirkungen:</p> <p>Spontanmeldungen nach Markteinführung - Tabelle 6</p> <p>Nebenwirkungen nach Markteinführung:</p> <p>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes: Urtikaria, Bullöse und exfoliative Hautläsionen</p> <p>Pkt. 5.3. Präklinische Daten zur Sicherheit:</p> <p>In einer 13-wöchigen Studie zur Toxizität mit Cynomolgus-Affen wurden bei Dosen ≥ 5 mg/kg/Tag Hautläsionen beobachtet, die einheitlich an den Extremitäten lokalisiert waren (Hände, Füße, Ohren und Schwanz). Bei 5mg/kg/Tag (etwa entsprechend der Exposition des Menschen nach der 100-mg-Dosis gemäß AUC) wurden nur Blasen beobachtet. Sie bildeten sich trotz Fortsetzung der Behandlung zurück und waren nicht mit histopathologischen Auffälligkeiten verbunden. Hautabschuppungen, Hautabschälungen, Schorfbildung und wunde Schwänze mit entsprechenden histopathologischen Veränderungen wurden bei Dosen ≥ 20mg/kg/Tag (etwa das 3-Fache der Exposition des Menschen nach der 100-mg-Dosis gemäß AUC) festgestellt. Nekrotische Läsionen am Schwanz zeigten sich bei ≥ 80 mg/kg/Tag. Die Hautläsionen waren bei den Affen, denen 160mg/kg/Tag gegeben wurden, während einer 4-wöchigen Erholungsphase nicht reversibel.</p>
Hypoglykämien	Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten.	<p>Risikobeschreibung siehe Fachinformation.</p> <p>Pkt. 4.8. Nebenwirkungen:</p>

Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Pharmakovigilanz-Aktivitäten (Routine- und zusätzliche Maßnahmen)	Vorgeschlagene Risikominimierungs-Maßnahmen (Routine- und zusätzliche Maßnahmen) inkl Umsetzung in der Fachinformation
	<p>Gezielte Nachverfolgung mittels Fragebögen/ Checklisten.</p> <p>Alle Berichte über schwere Hypoglykämien werden als „ungelistet“ beurteilt. (Schwere Hypoglykämien sind hierbei definiert als hypoglykämische Episoden, die vom berichtenden Arzt bzw. von Novartis als lebensbedrohlich angesehen werden bzw. die zu Koma führen). Alle anderen Hypoglykämien werden als „gelistet“ bewertet.</p> <p>Multinationale, multi-zentrische, prospektive Kohortenstudie nach Zulassung (beobachtend) (LAF237A2403)</p> <p>Französische Studie (Studie: CLAF237AFR01)</p>	<p>In klinischen Studien traten Hypoglykämien häufig bei Patienten auf, die Vildagliptin in Kombination mit Metformin (1%), und gelegentlich bei Patienten, die Placebo + Metformin erhielten (0,4 %) erhielten. Schwerwiegende Hypoglykämien wurden in den Vildagliptin-Armen nicht berichtet</p> <p>Die Inzidenz von Hypoglykämie war in beiden Behandlungsgruppen häufig (5,1% in der Vildagliptin/Metformin + Glimepirid-Gruppe versus 1,9% in der Placebo + Metformin + Glimepirid-Gruppe). Ein schweres hypoglykämisches Ereignis wurde für die Vildagliptin-Gruppe berichtet.</p> <p>Die Inzidenz von Hypoglykämie war ähnlich in beiden Behandlungsgruppen (14,0% in der Vildagliptin-Gruppe vs. 16,4% in der Placebo-Gruppe). Zwei Patienten aus der Vildagliptin-Gruppe und 6 Patienten aus der Placebo-Gruppe berichteten schwere hypoglykämische Ereignisse.</p>
Mögliche Risiken		
Schwerwiegende Infektionen	<p>Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten.</p> <p>Europäische Langzeit-Beobachtungs-Studie nach der Zulassung (Studie LAF237A2401).</p>	Keine
Eingeschränkte Herzfunktion	<p>Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten.</p> <p>Klinische Studien bei Patienten mit kongestivem Herzversagen (Studie LAF237A23118)</p>	<p>Fachinformation Pkt 4.4</p> <p>Da keine Erfahrungen aus klinischen Studien zur Anwendung von Vildagliptin bei Patienten mit Herzinsuffizienz NYHA III; IV vorliegen, wird eine Anwendung bei diesen Patienten nicht empfohlen.</p> <p>Metformin ist bei Patienten mit Herzinsuffizienz kontraindiziert, weshalb auch Eucreas in dieser Patientengruppe kontraindiziert ist</p>
Ereignisse an der Muskulatur/ Myopathien (mit/ohne gleichzeitige Statin-Anwendung)	<p>Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten.</p> <p>Gezielte Nachverfolgung schwerwiegender Ereignisse (aus Spontanberichten, post-Marketing</p>	Keine

Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Pharmakovigilanz-Aktivitäten (Routine- und zusätzliche Maßnahmen)	Vorgeschlagene Risikominimierungs-Maßnahmen (Routine- und zusätzliche Maßnahmen) inkl Umsetzung in der Fachinformation
	Studien und Studienberichten klinischer Prüfungen) an der Muskulatur (z. B. Myalgien, Myopathien, Rhabdomyolyse u.a.) mittels Fragebögen/Checklisten ungeachtet der Ursächlichkeit. Detaillierte Analyse der PSUR	
Neuropsychiatrische Ereignisse	Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten.	Keine
Brustkrebs	Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten. Europäische Langzeit-Beobachtungs-Studie nach der Zulassung (Studie LAF237A2401).	Keine
Wichtige fehlende Information		
Geschlechts-spezifische Häufigkeits- bzw. Inzidenz-Unterschiede	Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten. Daten der PSUR werden nach Geschlecht stratifiziert.	Keine.
Patienten mit schweren Leberfunktions-Störungen	Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten.	Risikobeschreibung in Fachinformation. Pkt. 4.2. Dosierung, Art und Dauer der Anwendung: Eucreas sollte bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion nicht angewendet werden. Dies schließt Patienten ein, die bereits vor der Behandlung einen Anstieg von Alanin-Aminotransferase (ALT) oder Aspartat-Aminotransferase (AST) auf mehr als das 3fache der Obergrenze des Normbereichs (ULN) hatten
Patienten mit eingeschränkter Herzfunktion (NYHA Klasse III-IV)	Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten. Klinische Studie an Patienten mit Herzinsuffizienz (Studie LAF237A23118)	Risikobeschreibung siehe Fachinformation. Pkt. 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung: Da keine Erfahrungen aus klinischen Studien zur Anwendung von Vildagliptin bei Patienten mit Herzinsuffizienz NYHA III – IV vorliegen, wird eine Anwendung bei diesen Patienten nicht empfohlen. Metformin ist bei Patienten mit Herzinsuffizienz kontraindiziert, weshalb auch Eucreas in dieser Patientenpopulation kontraindiziert ist

Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Pharmakovigilanz-Aktivitäten (Routine- und zusätzliche Maßnahmen)	Vorgeschlagene Risikominimierungs-Maßnahmen (Routine- und zusätzliche Maßnahmen) inkl Umsetzung in der Fachinformation
Schwangerschaft	Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten.	<p>Risikobeschreibung siehe Fachinformation.</p> <p>Pkt. 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit:</p> <p>Schwangerschaft</p> <p>Es liegen keine hinreichenden Daten für die Anwendung von Eucreas bei Schwangeren vor. Für Vildagliptin haben tierexperimentelle Studien bei hohen Dosen eine Reproduktionstoxizität gezeigt. Für Metformin haben tierexperimentelle Studien keine Reproduktionstoxizität gezeigt. Tierexperimentelle Studien mit Vildagliptin und Metformin zeigten keine Teratogenität, jedoch fetotoxische Effekte in Dosen, die für das Muttertier toxisch waren. Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Eucreas sollte nicht während der Schwangerschaft verwendet werden.</p> <p>Stillzeit</p> <p>Tierexperimentelle Studien zeigten, dass sowohl Vildagliptin als auch Metformin in die Muttermilch ausgeschieden werden. Es ist nicht bekannt, ob Vildagliptin beim Menschen in die Muttermilch übergeht, allerdings wird Metformin in geringen Dosen in die menschliche Muttermilch sezerniert. Wegen des potenziellen Risikos für eine Hypoglykämie beim Neugeborenen im Zusammenhang mit Metformin und aufgrund fehlender Daten beim Menschen hinsichtlich Vildagliptin sollte Eucreas nicht bei stillenden Frauen angewendet werden.</p> <p>Fertilität</p> <p>Es wurden keine Studien zur Auswirkung von Eucreas auf die menschliche Fruchtbarkeit durchgeführt</p>
<p>Definition der Sicherheitsbedenken siehe EMA-Guideline zu Risk-Management-Systemen (EMA/CHMP/96268/2005);</p> <p>PSUR = Periodic Safety Update Reports</p> <p>Sofern in obiger Tabelle der Handelsname Eucreas[®] genannt ist, gilt dies entsprechend auch für die Präparate Icandra[®] und Zomarist[®].</p>		

Die genannten Studien LAF237A2401 und LAF237A2402 zur Erfassung sicherheitsrelevanter Ereignisse sind derzeit in Planung, die Studie LAF237A23118 läuft und die Studie LAF237A2403 ist abgeschlossen. Die vorgeschlagenen Risikominimierungsmaßnahmen beziehen sich allesamt auf die in der Fachinformation genannten Risiken. Die entsprechenden Passagen sind in der obigen Tabelle bereits ergänzt.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Die oben beschriebenen Anforderungen gelten gleichermaßen für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Abweichende Anforderungen bestehen nicht.

3.4.4 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Zusätzlich zu den unter Abschnitt 3.4.1 genannten Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung von Vildagliptin finden sich in der evidenzbasierten Leitlinie der DDG folgende Angaben zur Therapie:

Nach Gabe einer Einzeldosis Vildagliptin wird die maximale Hemmung der DPP-4 nach 0,5-1 Stunde erreicht und bleibt über mindestens 3 Stunden bestehen, nach 24 Stunden sind nur noch 67 % Hemmung vorhanden. Die Metabolisierung über CYP3A4 betrifft 1,6 % der applizierten Dosis von Vildagliptin (3).

Entsprechend den Angaben in der Fachinformation sind regelmäßig Untersuchungen der Kreatinin-Clearance, Leberfunktion und Haut notwendig (1). Patienten, die Gelbsucht oder andere Symptome entwickeln, die auf eine Leberfunktionsstörung hinweisen, müssen Vildagliptin absetzen (siehe Abschnitt 3.4.1).

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Die oben beschriebenen Anforderungen gelten gleichermaßen für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Abweichende Anforderungen bestehen nicht.

3.4.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.4 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die aktuelle Fachinformation zu Vildagliptin sowie der Risk-Management-Plan wurden der firmeneigenen Datenbank entnommen. Als weitere Quellen für die qualitätsgesicherte Anwendung wurde die aktuelle evidenzbasierte Leitlinie der DDG herangezogen.

3.4.6 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

- (1) Novartis. Fachinformation Eucreas - Oktober 2012. 2012.
- (2) Novartis. LMF237A (Vildagliptin/Metformin) Eucreas - Risk Management Plan - V8.1. 8-8-2012.
- (3) Ristic S, Bates PC. Vildagliptin: a novel DPP-4 inhibitor with pancreatic islet enhancement activity for treatment of patients with type 2 diabetes. *Drugs Today (Barc)* 2006 Aug;42(8):519-31.

